

Ergebnisse der Entfernung des Schildwächter-Lymphknotens bei
Melanom-Patienten der Klinik für Dermatologie, Allergologie und
Umweltmedizin II des Städtischen Klinikums München

2021

vorgelegt von

Florian Michael Josef Landthaler

Aus der
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin II
Städtisches Klinikum München
Vorstand: Prof. Dr. med. Wilhelm Stolz

Ergebnisse der Entfernung des Schildwächter-Lymphknotens bei Melanom-Patienten
der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin II des Städtischen
Klinikums München

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Florian Michael Josef Landthaler

Aus

München

Jahr

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilian-Universität München

Berichterstatter

Prof Dr. med. Wilhelm Stolz

Mitberichterstatter

Prof. Dr. Lucie Heinzerling

Mitbetreuung durch

die promovierte Mitarbeiterin:

Dr. Brigitte Coras

Dekan:

Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung:

15.04.2021

Für meine Eltern

Eidesstattliche Versicherung

Florian Michael Josef Landthaler

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Ergebnisse der Entfernung des Schildwächter-Lymphknotens bei Melanom-Patienten der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin II des Städtischen Klinikums München“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Glonn, den 02.05.2021

Ort, Datum

Florian Michael Josef Landthaler

Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1. Das Melanom	S. 1
1.1 Einführung	S. 1
1.2 Epidemiologie	S. 1
1.3 Risikofaktoren	S. 2
1.4 Typisierung des Melanoms	S. 4
1.4.1 Superfiziell spreitendes Melanom	S. 5
1.4.2 Knotiges/Noduläres Melanom	S. 6
1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom	S. 6
1.4.4 Akrolentiginöses Melanom	S. 7
1.4.5 Weitere und seltene Varianten des Melanoms	S. 7
1.5 Metastasierung	S. 8
1.6 Stadieneinteilung	S. 9
1.6.1 Clark-Level	S. 9
1.6.2 Breslow Index/Level	S. 10
1.6.3 TNM Klassifikation	S. 10
1.6.4 AJCC Stadien	S. 12
1.7 Diagnostik	S. 13
1.7.1 Klinische Untersuchung und ABCDE-Regel	S. 13
1.7.2 Histologische Untersuchung	S. 14
1.7.3 Primärstaging (Apparative Diagnostik/Bildgebende Verfahren)	S. 15
1.7.3.1 Sonographie	S. 15
1.7.3.2 Röntgen-Thorax	S. 15
1.7.3.3 Computertomographie	S. 16
1.7.3.4 Skelettszintigraphie	S. 16
1.7.3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)	S. 16
1.7.3.6 FDG-ET (Fluor -18- Desoxyglucose- Positronen-Emissionstomographie) und FDG- PET/CT	S. 16
1.7.3.7 Tumormarker	S. 17
1.7.3.8 Stadien-abhängige Staging-Untersuchungen	S. 18
1.7.4 Sentinel-Lymphknotenbiopsie	S. 18
1.8 Therapie	S. 20
1.8.1 Exzision Primärtumor	S. 20
1.8.2 Lymphadenektomie	S. 21

1.8.3	Metastasenchirurgie	S. 22
1.8.4	Medikamentöse Therapie	S. 22
1.8.5	Strahlentherapie	S. 24
1.8.6	Weitere Therapieansätze	S. 25
1.9	Nachsorge	S. 25
1.10	Prognose	S. 27
1.11	Ziel der Arbeit	S. 27
2.	Material und Methoden	S. 28
2.1	Sentinel-Lymphknotenbiopsie	S. 28
2.2	Chirurgische und adjuvante Therapie	S. 28
2.3	Nachsorge	S. 29
2.4	Indikation zur SLN-Biopsie	S. 29
2.5	Methoden	S. 29
3.	Ergebnisse	S. 29
3.1	Merkmale der Patientenkollektivs	S. 30
3.1.1	Geschlecht des Patienten	S. 30
3.1.2	Alter des Patienten	S. 30
3.1.3	Dicke des Primärtumors	S. 31
3.1.4	Clark-Level des Primärtumors	S. 32
3.1.5	Lokalisation des Primärtumors	S. 32
3.1.6	Histologischer Subtyp des Primärtumors	S. 33
3.2	Ergebnisse der SLN-Biopsie	S. 34
3.2.1	SLN Status in Relation zum Geschlecht des Patienten	S. 35
3.2.2	SLN Status in Relation zum Alter des Patienten	S. 36
3.2.3	SLN Status in Relation zur Dicke des Primärtumors	S. 37
3.2.4	SLN Status in Relation zum Clark-Level des Primärtumors	S. 38
3.2.5	SLN Status in Relation zur Lokalisation des Primärtumors	S. 39
3.2.6	SLN Status in Relation zum histologischen Subtyp des Primärtumors	S. 40
3.3	Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs	S. 42
3.3.1	Rezidiv in Abhängigkeit vom Geschlecht	S. 42
3.3.2	Rezidiv in Abhängigkeit vom Patientenalter	S. 43
3.3.3	Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumordicke	S. 45
3.3.4	Rezidiv in Abhängigkeit vom SLN Status	S. 47
3.3.5	Rezidiv in Abhängigkeit von Lokalisation	S. 50

3.3.6	Rezidiv in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp	S. 52
3.4	Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs	S. 54
3.5	Weitere Testverfahren	S. 54
3.5.1	Patientenalter vs. Tumordicke	S. 54
3.5.2	Geschlecht vs. Tumordicke	S. 56
4.	Diskussion	S. 56
4.1	Geschlecht	S. 57
4.2	Alter	S. 58
4.3	Tumordicke	S. 59
4.4	Clark-Level	S. 60
4.5	Positiver Sentinel-Lymphknotenbefund	S. 61
4.6	Histologischer Subtyp	S. 62
5.	Zusammenfassung	S. 63
6.	Tabellen und Abbildungen	S. 65
7.	Abkürzungen	S. 67
8.	Literatur	S. 67

1. Das Melanom

1.1 Einführung

Das Melanom ist einer der bösartigsten Tumoren der Haut und der Schleimhäute. Es findet seinen Ursprung in maligne transformierten Pigmentzellen (Melanozyten). Die überwiegende Lokalisation ist die Haut (96-98%), da dort der Anteil an Melanozyten am größten ist. Jedoch sind 2-4% der Fälle extrakutan lokalisiert z.B. der Netzhaut des Auges, an den Hirnhäuten oder an Schleimhäuten (z.B. Vorhaut, Darmmukosa oder Vagina). Die Gefährlichkeit ergibt sich weniger aus dem lokal destruierenden Wachstum, sondern aus der Neigung zur frühzeitigen lymphogenen und hämatogenen Metastasenbildung. Ein Melanom weist meist eine starke Pigmentierung auf, wobei diese stark unterschiedlich sein kann (von weiß, pink, braun und von schwarz über blau). Einige Melanome sind nur wenig oder nicht pigmentiert [1].

Während der Embryonalentwicklung wandern Melanozytenvorläufer (Melanoblasten) von der Neuralleiste in die Haut ein und kommen dort in der Basalzellschicht der Epidermis und den Haarfollikeln zum liegen. Sie wachsen nicht in einem Zellverbund und besitzen keine zwischenzelligen Kontaktstrukturen untereinander. Diese Eigenschaft erhalten sich die Melanomzellen, weshalb sie sehr schnell in die Lymphgefäße des oberen Koriums einzubrechen vermögen. Dies ist eine der Erklärungen für ihr hohes Metastasierungspotenzial [1].

1.2 Epidemiologie

In den letzten Dekaden hat bei der hellhäutigen Bevölkerung Europas die Häufigkeit von Neuerkrankungen (Inzidenz) an Melanomen beständig zugenommen. Seit dem Jahr 1970 hat sich die Inzidenz in Deutschland mehr als verfünffacht und lag im Jahr 2014 bei 19,5 pro 100.000 Einwohnern bei Männern und 18,6 pro 100.000 Einwohnern bei Frauen. In den USA konnten Olzagasti et al. eine ähnliche Entwicklung nachweisen [2]. Die höchste Inzidenz wurde in Australien und Neuseeland mit 40-60 pro 100.000 Einwohner beobachtet. In Europa wurde die höchste Inzidenz in den Skandinavischen Ländern mit fast 25 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr, die niedrigste Inzidenz in den Mittelmeerländern mit 5-7 Fällen

pro 100.000 Einwohner und Jahr ermittelt. Somit ist das Melanom einer der bösartigsten Tumoren mit der stärksten Zunahme der Häufigkeit, wobei diese Zunahme sowohl einer „tatsächlichen“ Inzidenzzunahme als auch einer verbesserten Frühdiagnostik geschuldet ist [3-5,7].

Seit in Deutschland im Jahr 2008 die ärztliche Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen eingeführt wurde, stieg die Zahl der Erkrankungszahlen stark an. Hierbei handelt es sich jedoch weniger um eine tatsächliche Erhöhung des Erkrankungsrisikos, als mehr um einen Effekt des Screenings. Die Erkrankungsraten nahmen besonders in der anspruchsberechtigten Altersgruppe ab 35 Jahren zu. In dieser Zeit nahm auch der prozentuale Anteil an Melanomen zu, welche in frühem Erkrankungsstadien (in-situ Melanome und T1 Melanome, aktuell etwa 66%) erstdiagnostiziert wurden [1,3,7].

Der Anteil des Melanoms von allen malignen Erkrankungen in Deutschland liegt bei etwa 4,5% . Der Anteil bei einer weißen Bevölkerung in sonnenreichen Regionen liegt bei bis zu 6 - 10% (z.B. Südstaaten der USA oder Australien). In Deutschland liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter am Melanom bei der weiblichen Bevölkerung mit 60 Jahren unter dem der männlichen Bevölkerung von 67 Jahren [3,6,7].

Melanome können - wie eingangs schon erwähnt - an jeder Hautstelle entstehen. Am häufigsten treten sie jedoch am Stamm und an den Beinen auf, wobei sich das Verteilungsmuster zwischen den Geschlechtern unterscheidet. Beim Mann findet sich das Melanom zu 59% am Stamm und zu 10% an den Beinen, bei der Frau zu 27% am Stamm und zu 33% an den Beinen [1].

1.3 Risikofaktoren

Für die Entstehung des Melanoms spielen sowohl genetische als auch exogene Einflüsse eine Rolle. Melanome können sowohl auf völlig normaler Haut als auch auf Basis eines melanozytären Nävus entstehen.

Etwa 5-12% aller Melanome treten als familiäre Melanome auf. Das familiäre Melanom wird bei Vorhandensein von mindestens zwei Fällen bei Verwandten 1. Grades definiert. „Segregationsanalysen weisen auf eine autosomal dominante Vererbung mit unvollständiger Penetranz oder auf einen komplexen genetischen Mechanismus der Vererbung des Melanoms hin“ [8-12].

Wichtigster unabhängiger Risikofaktor ist die absolute Anzahl an melanozytären Nävi. Im Vergleich zu Patienten mit einer Anzahl von unter 10 Nävi haben Patienten mit mehr als 100 unauffälligen Nävi ein 7,6-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko. Auch bei mehr als fünf atypischen Nävi findet sich ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko. 20-30% der Melanome entstehen in Assoziation mit einem melanozytären Nävus [13-15].

Als weitere Risikofaktoren gelten die Haarfarbe des Patienten (so haben Patienten mit rotem Haar ein 4,7-fach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zu Patienten mit schwarzem Haar) und ein lichtempfindlicher Hauttyp (Typ I und II) [13,16,17].

Darüber treten Melanome familiär gehäuft auf, mit einem relativen Risikofaktor von 7,6 im Vergleich zur Normalbevölkerung. Bei Patienten, die bereits an einem Melanom erkrankt waren, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Melanoms um den Faktor 7,4 und exponentiell mit jedem weiteren Melanom [1,18].

Als wichtigster exogener Risikofaktor gilt die Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung, insbesondere der UV-B Strahlung (280-320nm), jedoch auch gegenüber UV-A Strahlung (320-400nm). Sowohl eine chronische als auch eine intermittierende UV-Belastung erhöht das Risiko an einem Melanom zu erkranken, wobei diese beiden UV-Belastungsmuster zu unterschiedlichen zellulären Schädigungen führen.

Als größter exogener Risikofaktor gilt Sonnenbrand auf zuvor ungebräunter Haut nach einer intermittierenden, sehr hohen Exposition gegenüber UV-Strahlung. So finden sich superfiziell spreitende Melanome selten auf dauerhaft sonnenexponierten Hautarealen wie den Handrücken oder dem Gesicht, sondern hauptsächlich am Stamm und den Beinen. An diesen Stellen ist die Haut meist durch Kleidung vor UV-Strahlung geschützt, jedoch gelegentlich hoher Strahlung ausgesetzt. Insbesondere häufige Sonnenbrände im Kindes- und Jugendalter führen zu multiplen Mutationen und somit zu einem deutlich erhöhten Risiko für ein Melanom im Erwachsenenalter. Neuere Untersuchungen zeigen, dass das Expositionsmuster auf UV-Strahlung Einfluss auf den Ort der Schädigung zu haben scheint. So führt eine intermittierende, hohe UV-Belastung häufig zu einer Mutation von BRAF und damit zu einer Aktivierung der MAP-Kinase-Signaltransduktionskaskade mit gesteigerter Zellproliferation. Eine chronische UV-Exposition kann hingegen Mutationen des Wachstumsfaktorrezeptors KIT auslösen.

Neuere Daten zeigen, dass auch eine Exposition gegenüber UV-A Strahlung (Sonnenstudios) vor allem im Jugend- und jungen Erwachsenenalter mit einem erhöhten Melanom-Risiko einhergeht [1,16,19-21].

1.4 Typisierung des Melanoms

„Die unterschiedliche Ausprägung von Größe, Tiefenausdehnung, Farbe, Pigmentierung sowie sekundären Veränderungen (wie Nässen, Verkrustung, Erosion, Ulzeration oder auch regressive Veränderungen) bedingen eine außerordentliche morphologische Vielfalt der Melanome“ [1], was eine Diagnostik mit einer sicheren Abgrenzung gegenüber anderen Veränderungen teils deutlich erschwert. Meist erscheint das Melanom jedoch als bräunliche bis schwarze, unregelmäßige und asymmetrische Hautveränderung, wobei Teile pigmentfrei sein können. Das Melanom wird in unterschiedliche Subtypen eingeteilt, welche sich durch die Art des Wachstums, die morphologische Erscheinung, ihrem medianen Erkrankungsalter, ihre Metastasierungsneigung und somit auch in ihrer Prognose unterscheiden. Die Grenzen zwischen diesen Melanomtypen sind jedoch zum Teil fließend, so dass eine eindeutige Zuordnung zu einem dieser Typen nicht immer möglich ist.

Mehr als 95% der Melanome der Haut lassen sich in einen der vier häufigsten Typen superfiziell spreitendes Melanom (SSM), knotiges/noduläres malignes Melanom (NMM), Lentigo-maligna-Melanom (LMM) und akrolentiginöses Melanom (ALM) einteilen. Der Rest sind seltenere Subtypen wie zum Beispiel das amelanotische Melanom und extrakutan gelegene Melanome [22,23].

Subtyp	Prozentualer Anteil	Medianes Erkrankungsalter
SSM	57,4	51
NMM	21,4	56
LMM	8,8	68
ALM	4,0	63
Nicht klassifizierbar	3,5	54
Sonstige	4,9	54

Tabelle 1: Subtypen kutaner Melanome im deutschsprachigen Raum [1,21]

1.4.1 Superfiziell spreitendes Melanom

Das SSM ist mit 57,4% der häufigste Subtyp. Etwa jedes vierte SSM entsteht aus einem vorbestehenden pigmentierten melanozytären Nävus heraus, der allmählich seine Form und Farbe verändert, die Mehrzahl entwickeln sich jedoch auf zuvor unauffälliger Haut.

Diese Melanome erhalten ihren Namen von der Art des Wachstums. „Zunächst wachsen sie flach und horizontal, erst nach einiger Zeit dann vertikal in die Tiefe und werden dann zunehmend unregelmäßig höckerig und zeigen später umschriebene infiltrierte Papeln, Knötchen und Knoten, was dann als sekundär knotiges SSM bezeichnet wird“ [1].

Die Prädispositionsstellen sind der untere Rücken bei Männern und die unteren Extremitäten bei Frauen, wobei es an jeder Körperstelle auftreten kann.

Klinisch ist das SSM sehr variabel und kann als „unscharf begrenzte, rundlich-ovale oder bizarr konfigurierte Makula oder Plaque mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis einigen Zentimetern erscheinen. Stellenweise kann es einen knotigen Anteil aufweisen. Der Rand ist zumeist geringfügig erhaben. Typisch ist die farbliche Scheckung des Herdes, welche nicht nur hellbraune bis bräunlich schwärzliche Farbnuancierungen, sondern ebenso auch graue, bläulich schwarze und weißliche (Regressionszone) und auch rötliche Farbtönungen (entzündliche Stromareaktion) aufweisen kann“ [1].

Histologisch kann zwischen der horizontalen und der vertikalen Wachstumsphase unterschieden werden. „Das SSM ist in der Frühphase seiner Entstehung ein Melanoma in situ. Die zumeist leicht akanthotisch verbreiterte Epidermis ist durchsetzt von großen, rundlichen, atypischen Melanozyten mit reichlich hellem Zytoplasma, die morphologisch den Zellen des Morbus Paget ähnlich sind und auch ein ähnliches Verteilungsmuster aufweisen können und daher auch als pagetoides Melanom bezeichnet werden. Sobald die Proliferation aus der horizontalen und intraepidermalen in die vertikale Wuchsform übergeht und die Basalmembran in Richtung Korium durchbricht, liegt ein invasives Melanom vor“ [1,24,25].

1.4.2 Knotiges/Noduläres Melanom (NMM)

Etwa 21,4% der Melanome wachsen als primär knotige Melanome. Beim NMM handelt es sich um die aggressivste Form des Melanoms. Das NMM hat im Vergleich zum SSM nur eine kurze horizontale Wachstumsphase und bildet dann durch ein Wachstum in die Tiefe einen knotigen Anteil aus. Aufgrund des frühen Wachstums in die Tiefe metastasiert das NMM rasch in Lymphe und Blut.

Das NMM kann an allen Körperstellen auftreten, Prädispositionsstellen sind jedoch Brust, die Extremitäten und der Rücken.

Klinisch zeigt sich das NMM als brauner bis tiefschwarzer relativ homogener Knoten mit glatter oder ulzerierter Oberfläche und Blutungsneigung.

Histologisch erkennt man eine „Infiltration von Melanomzellen (spindelige, epitheloide, pleomorphe) in der Epidermis sowie eine deutliche Invasion dieser Zellen in das Korium, gelegentlich bis in die Subkutis. Es zeigen sich viele und oft atypische Mitosen. Eine entzündliche Stromareaktion ist gewöhnlich stark ausgeprägt“ [1,24,25].

1.4.3 Lentigo-maligna-Melanom

Ein LMM entwickelt sich aus einer Lentigo maligna (Synonym: Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh) heraus. Diese tritt typischerweise jenseits des 50. Lebensjahres und an besonders lichtexponierten Arealen auf. „Die voll ausgebildete Lentigo maligna mit der typischen Buntscheckung von hell- über dunkel- bis schwärzlich braun ist zu 90% im Gesicht lokalisiert“ [1].

Die makulöse Veränderung ist meist unscharf begrenzt, unregelmäßig, in der Oberhaut lokalisiert und somit normalerweise nicht palpabel. In etwa 5% der Fälle erfolgt nach Jahren bis Jahrzehnten eine Umwandlung in ein invasives Melanom mit einem Auftreten von schwärzlichen Infiltraten oder kleinen dunklen Knötchen. Mit dem Auftreten von Infiltraten oder Knötchen werden die Hautveränderungen palpabel.

Histologisch ist das LMM charakterisiert durch „nestförmige Aggregate atypischer, zumeist stark pigmentierter melanozytärer Zellen, welche die Basalmembran durchbrochen haben und sich als infiltrierend wachsende Zellkomponenten bereits im

Korium befinden. Der Übergang in ein LMM aus einer Lentigo maligna erfolgt meist langsam und kontinuierlich infolge einer Änderung der Wachstumsrichtung der Tumorzellen von horizontal-radial nach vertikal“ [1,24,25].

1.4.4 Akrolentiginöses Melanom

Bei etwa 4% der Melanome der weißen hellhäutigen Bevölkerung in Europa handelt es sich um akrolentiginöse Melanome. Es bildet jedoch mit 30-70% den Hauptanteil an Melanomen in der asiatischen und schwarzen Bevölkerung.

„Es bestehen meist bereits längere Zeit unterschiedlich große, unregelmäßig konfigurierte, makulöse Veränderungen mit einer fleckigen Farbschattierung von braun bis schwarz, welche einer Lentigo maligna ähneln. Nach einiger Zeit kommt es über das horizontal-radiale Wachstum hinaus durch invasives vertikales Wachstum zu umschriebener Infiltration und Tumorbildung“.

Sie entwickeln sich hauptsächlich an den Innenflächen der Hände, den Fußsohlen, an den Zehen und Fingern sowie selten auch auf Schleimhäuten. „An den Fingern und Zehen treten die Veränderungen vor allem im peri- und subungualen Bereich auf (Nagelmelanome). Diese subungualen Melanome wachsen meist vom Nagelfalz ausgehend als bräunlich schwärzliche bandförmige Hyperpigmentierung, häufig unter Zerstörung der Nagelplatte und deutlicher Neigung zu Ulzerationen und Blutungen.“ Eine bräunliche Pigmentierung des Nagelfalzes (Hutchinson-Zeichen) ist eine wichtige Hilfe bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung zur subungualen Hämorrhagie.

Histologisch finden sich in der „lokalisationstypisch akanthotisch wirkenden Epidermis basal zahlreiche atypische Melanozyten, welche nestförmig die Epidermis durchsetzen und invasiv in das Korium vordringen. Bei Nagelmelanomen findet sich Nagelmaterial, durchsetzt von atypischen Melanozyten“ [1,24,25].

1.4.5 Weitere und seltene Varianten des Melanoms

Schleimhautmelanome: „Melanome können auch an Schleimhäuten auftreten (Mund, Rachen, Nasenhöhle, Genitalbereich, Anorektalbereich).“

Amelanotische Melanome: durch die Entdifferenzierung haben diese Melanomzellen die Fähigkeit zur Bildung von Pigment verloren.

Desmoplastisches Melanom: „Pigment fehlt häufig und der Palpationsbefund ähnelt dem eines Dermatofibroms. Histologisch sind eine zellreiche Bindegewebevermehrung und ein Neurotropismus der Tumorzellen typisch.

Okuläres Melanom: Das okuläre Melanom (meist Melanome der Aderhaut) ist eine eigene Entität, dessen biologisches Verhalten sich vom kutanen Melanom unterscheidet. Aufgrund fehlender Lymphabflusswege im Augenbereich kommt es bei Tumorprogression zu einer hämatogenen Metastasierung primär in die Leber. Meist erfolgt eine Strahlentherapie des okulären Melanoms ohne vorherige histologische Sicherung.“ [1]

Melanom und Schwangerschaft: Melanome treten in der Schwangerschaft gehäuft auf. Melanozytäre Nävi vergrößern sich häufig im Rahmen einer Schwangerschaft, weshalb vermutet wird, dass auch eine Entstehung oder Metastasierung von Melanomen während einer Schwangerschaft begünstigt auftreten kann [1,26-28].

„Melanom mit unbekanntem Primärtumor: Bei etwa 5% der Patienten mit metastasiertem Melanom kann kein Primärtumor an der Haut gefunden werden. Häufig ergeben sich jedoch anamnestisch Hinweise auf spontane und vollständige Regression eines kutanen Melanoms. Darüber hinaus ist in seltenen Fällen auch die primäre Entstehung maligner Melanome in Lymphknoten und auch in inneren Organen (Urogenitaltrakt, Magen-Darm-Trakt, ZNS) möglich“ [1].

1.5 Metastasierung

Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist abhängig von diversen Faktoren wie Tumordicke, Ulzeration, Lokalisation und dem Subtyp des Primärtumors. Eine Metastasierung kann über drei Wege stattfinden, lokal als Satelliten- oder in-transit-Metastase, in die regionären Lymphknoten und als Fernmetastase. Eine Erstmetastasierung findet in ca. 20% in Form von Satelliten-oder in-transit-Metastasen und in 50% in Form von regionären Lymphknotenmetastasen statt. Fernmetastasen treten bei etwa 30% der Patienten als Erstmetastasen auf. Diese finden sich am häufigsten in Lunge, gefolgt von Haut, Lymphknoten, Gehirn, Leber und Gastrointestinaltrakt, wobei die Verteilung der Fernmetastasen stark von der Lokalisation des Primärtumors, dem Geschlecht und der Tumordicke abhängig ist [29-32].

1.6 Stadieneinteilung

Clark et al. beschrieben 1967 als erste ein allgemein akzeptiertes System einer prognostischen Klassifikation anhand der histologischen Eindringtiefen. Diese Einteilung wurde jedoch weitgehend von der Tumordicke nach Breslow (beschrieben 1970 von Breslow et al.) abgelöst. Die Dicke des Primärtumors hat die wichtigste prognostische Bedeutung. Als weitere prognostische Kriterien gelten eine histologisch nachgewiesene Invasion von Tumorzellen in Blut- oder Lymphgefäße, eine Ulzeration des Tumors und die mitotische Aktivität (mitotischer Index: Mitosen/mm²). Ein ganzheitlicheres System ist die Klassifikation nach TNM, in welcher neben der Größe und Eindringtiefe auch der Lymphknotenbefall und die Bildung von Fernmetastasen einfließen. Vom American Joint Committee on Cancer (AJCC) wurde ein Stadiensystem publiziert, welches mehrfach überarbeitet wurde, zuletzt 2017 [1,33].

1.6.1 Clark-Level

Benannt nach dem US-amerikanischen Pathologen Wallace H. Clark jr. (1924 - 1997). Der Clark-Level wird in operativ entferntem Gewebe bei einer mikroskopischen Untersuchung bestimmt. Der Clark-Level (oder auch die Eindringtiefe nach Clark) beschreibt, wie tief das Tumorgewebe in die Hautschichten vorgedrungen ist. Er gibt lediglich Hinweis darauf, wie weit die Schichten der Haut bereits betroffen sind, die oberflächliche Ausbreitung des Tumors und sein Volumen werden nicht mit beschrieben (Tab. 1) [18,25].

Level I	Intraepidermal, Basalmembran nicht durchbrochen
Level II	Infiltration durch die Basalmembran bis ins obere Stratum papillare
Level III	Vollständige Infiltration des Stratum papillare
Level IV	Infiltration bis in das Stratum reticulare
Level V	Infiltration bis in das subkutane Fettgewebe

Tabelle 2: Invasionslevel nach Clark

1.6.2 Breslow Index/Level

Benannt nach dem US-amerikanischen Pathologen Alexander Breslow (1928 - 1980). Die Tumordicke nach Breslow (bzw. dem Breslow-Level) wird bei der mikroskopischen Untersuchung von operativ entferntem Gewebe bestimmt. Dabei wird die absolute Dicke des Tumorgewebes, von der Hautoberfläche bis zum tiefsten noch nachweisbaren Tumorgewebe, gemessen und in Millimetern angegeben. Die Tumordicke nach Breslow wird - im Gegensatz zum Clark-Level - unabhängig von der Invasion verschiedener Hautschichten ermittelt. Die ursprüngliche Einteilung von 1970 wurde 2001 im Rahmen der Neueinteilung des Staging-Systems nach AJCC verändert (Tab. 2). Diese bis 2017 gültige Version liegt dieser Arbeit zugrunde [18,33,34].

	Ursprüngliche Einteilung	verwendete Einteilung
T1	CIS, < 0,75 mm	≤ 1,00 mm
T2	0,76 - 1,50 mm	1,01 - 2,00 mm
T3	1,51 - 4,00 mm	2,01 – 4,00 mm
T4	>4,01 mm	> 4,01 mm

Tabelle 3: Tumordicke nach Breslow

1.6.3 TNM-Klassifikation

Maligne Tumore werden mittels der TNM-Klassifikation in Stadien eingeteilt. Diese wurde in den Jahren 1943–1952 von Pierre Denoix (1912 - 1990) entwickelt und wird seit 1950 von der Union internationale contre le cancer (UICC) weitergeführt. Die Klassifikation wird international verwendet. Sie basiert auf statistischen Untersuchungen, welche Prognosen bei Tumorerkrankungen ermöglichen. Die Einstufung einer Tumorerkrankung in das TNM-System bestimmt häufig auch die weitere Therapie.

TNM ist eine Abkürzung für

T = Tumor, Beschreibung von Ausdehnung und Verhalten des Primärtumors

N = Nodes = Lymphknoten, Fehlen bzw. Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen

M = Metastasen, Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen

TNM Stadium	Tumordicke	
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
pT0	Kein Primärtumor	
pTis	Melanoma in situ (Clark-Level I), keine invasive Malignität	
pT1	≤1,0 mm	<ul style="list-style-type: none"> - pT1a: ohne Ulzeration - pT1b mit Ulzeration oder Mitoserate/mm² ≥1 mm
pT2	1,01 – 2,0 mm	pT2a: ohne Ulzeration pT2b: mit Ulzeration
pT3	2,01 – 4,0 mm	pT3a: ohne Ulzeration pT3b: mit Ulzeration
pT4	>4,0 mm	pT4a: ohne Ulzeration pT4b: mit Ulzeration

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastasen in einem solitären regionären Lymphknoten	N1a: nur mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) N1b: makroskopische Metastase (klinisch nachweisbar)
N2	Metastasen in 2 oder 3 regionären Lymphknoten oder Satellit(en) oder in-transit-Metastasen	N2a: nur mikroskopische nodale Metastasen N2b: Makroskopische nodale Metastase N2c: Satellit(en) oder in-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N3	Metastasen in 4 oder mehr regionären Lymphknoten oder verbackene regionäre Lymphknotenmetastasen oder Satellit(en) oder in-transit-Metastase(n) mit regionären Lymphknotenmetastasen	

Anmerkung:

Satelliten sind Tumornester oder –knoten (makroskopisch oder mikroskopisch) innerhalb eines Abstandes von 2cm vom Primärtumor. In-transit-Metastasen sind Metastasen der Haut oder Subkutis, die mehr als 2 cm vom Primärtumor entfernt, jedoch nicht jenseits der regionären Lymphknoten liegen.

M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	M1a: Metastase(n) in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten M1b: Lungenmetastase(n) M1c: Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)

Tabelle 4: TNM Klassifikation des Melanoms nach UICC 2010 (liegt der Arbeit zu Grunde)

Das Staging (Teil der Diagnostik, welcher der Feststellung des Ausbreitungsgrades eines bösartigen Tumors dient) wird als klinisch (cTNM für c = clinical) bezeichnet, wenn es durch klinische Untersuchungen und kleinere chirurgische Eingriffe ermittelt wird. In der TNM-Formel wird der jeweiligen Kategorie ein c vorangestellt. Da dieses TNM meist vor der Therapie bestimmt wird, wird es auch prätherapeutisch genannt. Das Staging wird als pathologisch oder postoperativ (pTNM für p = postoperativ oder p = histopathologisch) bezeichnet, wenn darin die Erkenntnisse aus einem chirurgischen Eingriff und aus histopathologischen Untersuchungen einfließen. In der TNM-Formel wird der jeweiligen Kategorie ein p vorangestellt [35] (Tab. 4).

1.6.4 AJCC Stadien

Aus den Ergebnissen prospektiver Studien, den Erfahrungen von Melanomexperten und dem Wissen um prognostisch wichtige Faktoren entwickelte das American Joint Committee on Cancer (AJCC) ein Stadiensystem, welches über die reine TNM Klassifikation hinausgeht und z.B. auch histologische Merkmale des Tumors (z.B. Ulzeration oder Regression) und auch die Sentinel-Lymphknotenbiopsie beinhaltet [18,34,35] (Tab. 5).

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Jedes T	N3	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 5: AJCC Stadien

1.7 Diagnostik

Aufgrund der oben bereits erwähnten morphologischen Vielfalt der Melanome ist eine Diagnosestellung oft schwierig und daher kann eine Abgrenzung zu den diversen Differentialdiagnosen (vgl. Tab 6) häufig erst nach klinischer und apparativer Diagnostik erfolgen [1].

Melanozytäre Tumoren	<ul style="list-style-type: none">- Melanozytärer Nävus, insbesondere atypischer (dysplastischer) melanozytärer Nävus- Pigmentierter Spindelzelltumor Reed- Blauer Nävus
Epitheliale Tumoren	<ul style="list-style-type: none">- Pigmentiertes Basalzellkarzinom- Pigmentierte (irritierte) Verruca seborrhoica- Verruca vulgaris mit Hämorrhagie- Pigmentiertes Hidrozystom- Pigmentierte aktinische Keratose- Andere Adnextumoren, insbesondere pigmentiert
Vaskuläre Tumoren	<ul style="list-style-type: none">- Angiokeratom- Hämangiom, insbesondere thrombosiert oder irritiert- Granuloma pyogenicum- Kaposi-Sarkom- Glomustumor, insbesondere subungual
Andere Tumoren und Veränderungen	<ul style="list-style-type: none">- Pigmentiertes Dermatofibrom (Histiozytom)- Hämorrhagien, insbesondere falls subungual oder plantar lokalisiert („black heel“)

Tabelle 6: Klinische Differentialdiagnose Melanome [1]

1.7.1 Klinische Untersuchung und ABCDE-Regel

„Die Ganzkörperuntersuchung schließt die komplette Inspektion des Integuments einschließlich der angrenzenden und einsehbaren Schleimhäute sowie die Palpation der Lymphabstromgebiete und Lymphknotenstationen mit ein. Die klinische Untersuchung soll auch im Rahmen der Nachsorge in regelmäßigen Intervallen wiederholt werden“. Die klinische Diagnose von malignen Melanomen erfolgt nach der ABCD Regel [34].

- A: Asymmetrie: nicht symmetrisch, nicht rund oder oval
- B: Begrenzung: unscharf oder unregelmäßig
- C: Color (Farbe): unregelmäßige Pigmentierung
- D: Durchmesser: über 5 mm
- E: Erhabenheit/Entwicklung: neu entstanden auf sonst flachem Grund

Als verdächtig gilt, sobald mindestens drei der fünf Kriterien auf einen Pigmentfleck zutreffen. Anhand dieser klinischen Kriterien lassen sich Melanome mit hoher Sensitivität identifizieren. Die Sensitivität variiert jedoch stark und ist abhängig von der Erfahrung des Untersuchenden [36]. Die Dermatoskopie (Dermoskopie, Epilumineszenzmikroskopie, Auflichtmikroskopie) hat sich hier als ein wesentliches Hilfsmittel erwiesen. Dies ist eine Technik zur vergrößerten Darstellung von Hautläsionen mithilfe einer Lupe mit einer Glasplatte an der Unterseite unter Anwendung einer Flüssigkeit zwischen Glasplatte und Haut. Durch eine 10fache Vergrößerung können Hautveränderungen genauer bezüglich einer Asymmetrie, ihrer Farbverteilung und ihrem Pigmentnetz beurteilt werden. Somit kann eine Abgrenzung gegenüber anderen Diagnosen weitaus sicherer vorgenommen werden. Eine Bestätigung der klinischen Diagnose erfolgt durch die histologische Begutachtung [1,37-39].

1.7.2 Histologische Untersuchung

Bei klinischem Verdacht erfolgt eine exzisionsbiopsische Sicherung der Diagnose in örtlicher Betäubung. Die suspekte Hautveränderung wird fächerförmig subkutan unterspritzt (nicht durch das Tumorareal) bis tief in das subkutane Gewebe und dann mit dem Skalpell exzidiert. Nach Möglichkeit ist eine Exzision in toto, zunächst mit einem 2 mm Abstand, anzustreben. Dieser wäre bei gutartigen Befunden ausreichend, bei Melanomnachweis ist jedoch eine Nachresektion gemäß Leitlinie erforderlich (siehe Kapitel 1.8 Therapie). Ein größerer Sicherheitsabstand würde Lymphabflusswege zerstören und somit eine eventuelle Auffindung eines Wächterlymphknotens in der weiteren Diagnostik behindern [40]. Das Präparat wird histologisch und immunhistochemisch untersucht. Die Routinediagnostik erfolgt mittels Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung am Formalin fixierten Schnittpräparat. Zusätzlich können immunhistochemische Marker (S-100, HMB-45, Melan A, Ki 67

u.a.) zur Anwendung kommen [18]. Ab Stadium IIIb sollte gemäß der 2020 aktualisierten S3 Leitlinie eine molekularpathologische Diagnostik auf Mutationen erfolgen (BRAF, NRAS bei BRAF Wildtyp, c-KIT bei ALM und Schleimhautmelanomen) [34].

1.7.3 Primärstaging (Apparative Diagnostik/Bildgebende Verfahren)

Ziele des Primärstagings sind die Beurteilung des Primärtumors, die Suche nach und die Beurteilung von lokoregionären und Fernmetastasen sowie der Ausschluss unabhängiger Zweitmelanome bzw. Zweitkarzinome. Ziel des Stagings ist es, ein genaues Stadium der Tumorerkrankung festzulegen, damit anschließend eine sinnvolle, stadiengerechte Therapie eingeleitet werden kann.

1.7.3.1 Sonographie

Mit Hilfe der Sonographie in unterschiedlichen Frequenzbereichen ist es möglich die Tumordicke und die regionären Lymphknoten zu beurteilen. Mittels 20-MHz-Schallkopf ggf. mit Farbkontrast lassen sich die Epidermis und die oberen Koriumanteile darstellen. Da eine sonographische Bestimmung der Tumordicke in hohem Maß mit der histologischen Messung übereinstimmt, kann präoperativ die Tumordicke gemessen und die Operation entsprechend (Sicherheitsabstand) geplant werden. Zudem können eventuelle Satelliten- oder in-transit-Metastasen entdeckt werden. Mittels 7,5-MHz-Schallkopf lassen sich lokoregionäre Lymphknoten beurteilen, mit Schallköpfen niedrigerer Frequenzen wird zudem auch eine Fernmetastasierung der abdominalen Organe beurteilt. Eine Sonographie der regionären Lymphknoten sollte bei allen Melanom-Patienten ab Stadium IB erfolgen [1,18,34,41].

1.7.3.2 Röntgen-Thorax

Der Röntgen-Thorax gehört aufgrund der deutlichen Überlegenheit der modernen Schnittbildverfahren (wie z.B. Computertomographie, Magnetresonanztomographie) aktuell nicht mehr zu den empfohlenen Untersuchungen beim Staging oder der Nachsorge von Melanompatienten [34,42,43].

1.7.3.3 Computertomographie

Bei Primärtumoren mit hohem Metastasierungsrisiko (ab Stadium IIC) oder klinischem Metastasenverdacht kann eine Untersuchung mittels Computertomographie (CT) erfolgen. Ein Ganzkörper CT (in einem Untersuchungsgang erfolgt eine Darstellung von Schädel, Hals, Thorax, Abdomen und Becken) kann helfen, frühzeitig Fernmetastasen zu entdecken. Problematisch ist jedoch die eingeschränkte Aussagekraft hinsichtlich der Erkennung kleiner Lymphknotenmetastasen (<1cm) sowie der Beurteilung kleiner unspezifischer Lungenrundherde (<1cm) [34,44].

1.7.3.4 Skelettszintigraphie

Die ^{99m}Tc- Phosphat- Skelettszintigraphie ist eine Standardmethode zur Diagnostik von Knochenmetastasen. „Unter Berücksichtigung der hohen Aussagekraft der PET/CT, auch für die Metastasendiagnostik im Skelett, sollte die Skelettszintigraphie gemäß der Leitlinie nur in klinisch indizierten Sondersituationen eingesetzt werden“ [34,45].

1.7.3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Für die Erkennung von Hirnmetastasen eines Melanoms hat die MRT die größte diagnostische Genauigkeit (noch vor der CT und FDG - PET/CT). Diese soll bei Patienten mit Melanomen mit hohem Metastasierungsrisiko (ab Stadium IIC), bei Patienten mit klinischen Symptomen sowie bei Patienten, bei denen Hirnmetastasen das Therapieregime verändern würde, durchgeführt werden [34,45].

1.7.3.6 FDG- PET (Fluor-18-Desoxyglucose-Positronen-Emissionstomographie) und FDG- PET/CT

Mittels Positronen- Emissionstomographie wird die Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus dargestellt und somit biochemische und physiologische Funktionen abgebildet (funktionelle Bildgebung). Durch den erhöhten Stoffwechsel von Tumorzellen (teils um mehr als das Zehnfache)

werden vermehrt Glukose und Aminosäuren in die Tumorzellen aufgenommen. Durch die Verabreichung eines radioaktiv markierten Radiopharmakons (Fluor-18-Desoxyglucose) wird dieses, analog zur normalen Glucose, über den GLUT-1-Transporter in die Zellen aufgenommen. So kommt es in der Zelle zur Anreicherung des Radiopharmakons und führt in der Bildgebung zu einem radioaktiv stärkeren Signal. Somit erhält man durch das FDG-PET eine exaktere Aussagen über das Ausmaß der Melanom-Erkrankung. Die Kombination von PET und CT lässt neben Darstellung von Morphologie, Lage und Größe des Tumors auch funktionelle Aussagen zu. Damit ist die PET/CT anderen Staging-Verfahren überlegen [34,46,47].

1.7.3.7 Tumormarker

„Als Tumormarker werden im Blut oder in anderen Körperflüssigkeiten zirkulierende Makromoleküle verwendet, deren Auftreten oder Konzentrationsänderung in Beziehung mit der Entstehung und dem Wachstum von malignen Tumoren stehen“ [49]. Beim Melanom wurde eine Reihe von potentiellen serologischen Tumormarkern (u.a. Zytokine, Substanzen des Melaninstoffwechsels, Melanom-assoziierte Antigene) untersucht. Bisher ist nach Leitlinie nur S100 β im klinischen Alltag etabliert. S100-Proteine sind kalziumbindende, saure Proteine, welche unter anderem eine Rolle bei der Entfaltung der intrazellulären Botenfunktion von Kalzium zukommt. Sie sind benannt nach ihrer 100%igen Löslichkeit in gesättigter Ammoniumsulfatlösung. Für die Melanomdiagnostik ist insbesondere das S100 β -Protein (S100 β -Kette) von Relevanz, da die Höhe dieses Tumormarkers häufig mit einer klinischer Progression korreliert. Die Bestimmung von S100 β im Serum erfolgt heute vorzugsweise durch ELISA-Technik („enzyme-linked immunosorbent assay“). Eingeschränkt wird die Aussagekraft unter anderem durch weitere Krebserkrankungen, zerebrale Schädigungen, Polyneuropathien und renale Insuffizienz, da auch diese zu erhöhten S100 β Serumwerten führen.

Bei MIA („melanoma inhibitory activity“) handelt es sich um ein Protein (11 kD), welches von Melanomzellen in den Extrazellularraum sezerniert wird. MIA wird sehr stark von Melanomzellen exprimiert und zeigt eine ausgeprägte, spezifische Expression in melanozytären Tumoren. MIA-Serumwerte werden mit einem ELISA gemessen.

Beide Tumormarker haben eine ähnliche Sensitivität (circa 40–46 Prozent) und Spezifität (circa 85–95 Prozent), mit Korrelation zur Klinik in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien (Stadien III und IV) sowie zum therapeutischen Ansprechen des Melanoms. Sie eignen sich jedoch nicht als Prognoseparameter oder zur Identifizierung von Risikogruppen in der adjuvanten Therapiesituation (Stadium I und II) oder zur Verlaufskontrolle in frühen Krankheitsstadien. Die Bestimmung von S100 β im Serum von Melanompatienten ist im Therapiemonitoring, in der Tumornachsorge und der Verlaufskontrolle von Bedeutung. Bei Patienten mit Verdacht auf bzw. bei Nachweis von Fernmetastasen ist die Bestimmung der LDH mit von Relevanz. Es muss jedoch stets der Verlauf bzw. die Tumorkinetik beurteilt werden, ein Einzelwert ist nur von geringer Aussagekraft [1,34,48-50].

1.7.3.8 Stadien-abhängige Staging-Untersuchungen

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Staging-Untersuchungen nach den entsprechenden Tumorstadien gemäß den aktuellen Empfehlungen der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. dargestellt [34].

Untersuchungsmethode	Tumorstadium		
	0 – IIB	IIC und III	IV
Untersuchung gesamtes Integument	Ja	Ja	Ja
MRT Kopf	Nein	Ja	Ja
Schnittbildgebung (PET/CT, CT, MRT, jeweils Ganzkörper ohne Kopf)	Nein	Ja	Ja
Röntgen Thorax	Nein	Nein	Ja
Abdomen Sonographie	Nein	Nein	Ja
Lymphknoten Sonographie	Ja, ab Stadium IB	Ja	Ja
Skelettszintigraphie*	Nein	Nein	Ja
Tumormarker S 100B	Ja, ab Stadium IB	Ja	Ja
Tumormarker LDH	Nein	Ja	Ja

* nur in klinischen Sondersituationen indiziert

Tabelle 7: Ausbreitungsdiagnostik in Abhängigkeit vom Tumorstadium

1.7.4 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

„Als Sentinel-Lymphknoten (Sentinel Lymph Node, SLN) sind die ersten Ziellymphknoten des von einem malignen Tumor ausgehenden Lymphabflusses definiert, in welche von der Tumorregion stammende Lymphe ohne vorherige

Passage anderer Lymphknoten unmittelbar gelangt“ [53]. Damit ist der SLN die wahrscheinlichste Lokalisation einer beginnenden Metastasierung von primär lymphogen metastasierenden Tumoren. Somit kann durch eine einfache und relativ nebenwirkungsarme Lymphknotenbiopsie ein Lymphknotenstaging erfolgen. Je nach Lage und Größe des Primärtumors, sowie der hiervon abgehenden Lymphbahnen, kann es sich um einen einzelnen Lymphknoten in einer Region oder um mehrere auf verschiedene Stationen verteilte Lymphknoten handeln. „Diese Hypothese wurde erstmals im Jahr 1977 von Cabanas anhand lymphangiographischer Untersuchungen bei der Behandlung des Peniskarzinoms aufgestellt und 1992 von Morton et al. auf das Melanom übertragen“ [51-53]. Zur Identifikation des SLN werden Patentblau, radioaktiv markierte Kolloide und Gammasonden eingesetzt („intraoperative lymphatic mapping“) [1,18,51,54,55].

Laut der S3–Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) aus dem Jahr 2020 sollte die SLN-Biopsie ab einer Tumordicke von 1,0 mm und bei fehlendem klinischen Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung durchgeführt werden. Bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen positiven SLN sollte eine SLN-Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren (0,75 - 1 mm) erfolgen [34]. Beim Vorliegen einer Ulzeration, einer erhöhten Mitoserate im Primärtumor sowie beim Nachweis von Melanomzellen in Lymphgefäßen (Lymphangiosis melanoblastomatosa) im Bereich des Primärtumors ist der SLN signifikant häufiger positiv. Zudem korreliert das Alter des Patienten signifikant mit einem positiven SLN, so findet sich bei jüngeren Patienten häufiger ein positiver SLN, insbesondere auch bei Tumordicken <1 mm. Eine Regressionszone im Primärtumor führt hingegen nicht zu einem erhöhten Risiko eines positiven SLN [34,56-62].

Die Identifizierung der SLN erfolgt präoperativ im Rahmen einer Lymphabstromszintigraphie (Wächterlymphknoten-Szintigrafie, Sentinel-Lymphknoten-Szintigrafie). Dazu werden einander ergänzend ein dynamisches und ein statisches Verfahren eingesetzt. Dabei wird eine Tracer Substanz (Nano-Kolloid mit radioaktivem ^{99m}Techne- tium, mit einer Partikelgröße von 0,05-0,8µm) in das das Melanom umgebende Hautareal, bzw. nach vorangegangener Exzision um die Narbe herum, streng intrakutan gespritzt. Es erfolgen 4-12 Injektionen im Abstand von etwa 5 mm in einzelnen Dosierungen von 40-80MBq. Der Marker verbreitet sich über denselben Lymphabflussweg wie etwaige Tumorzellen und reichert sich in einem (oder

mehreren Wächterlymphknoten) an. In der dynamischen Phase kann diese Anreicherungen mit szintigraphischen Aufnahmen (Gammakamera) verfolgt werden. Sobald sich das Kontrastmittel im SLN angereichert hat, kann dessen Position mittels statischer Aufnahmen in zwei Ebenen, Einzelphotonen-Emissionscomputer-tomographie (kurz SPECT von englisch single photon emission computed tomography) oder Positronen-Emissions-Tomographie (kurz PET) bestimmt und auf der Haut des Patienten mit einem Markierungsstift angezeichnet werden. Die zusätzliche Verwendung von Farbstoffen (zum Beispiel Patentblau) kann die intraoperative Auffindung der SLN erleichtern [53,54,63,64].

Der oder die Wächterlymphknoten können anhand der Markierungen und mit intraoperativer Zuhilfenahme einer Mess-Sonde unter Schonung der übrigen Lymphknoten (Non-Sentinel-Lymphknoten) gezielt operativ entfernt werden (Lymphadenektomie). Die entfernten Lymphknoten werden anschließend histopathologisch aufgearbeitet. Theoretisch erübrigt sich daher je nach histologischem Status des SLN die Entfernung aller regionären Lymphknoten, wodurch die entsprechenden Nebenwirkungen einer Lymphknotenentfernung wie Lymphödeme etc. verringert werden können. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Biopsie des SLN den Status der regionären Lymphknoten widerspiegelt, und daher einen sehr wichtigen prognostischen Parameter darstellt. Somit stellt die Wächterlymphknotenbiopsie eine Staging-Untersuchung („pathologisches Staging“) dar und ist keine therapeutische Maßnahme. Sie hat keinen nachgewiesenen Wert auf eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [63,64].

1.8 Therapie

1.8.1 Exzision Primärtumor

Eine Exzisionsbiopsie sollte bei jedem Verdacht auf ein Melanom erfolgen. Die chirurgische Exzision ist die einzige kurative Behandlung des Melanoms. Die Exzision sollte so durchgeführt werden, dass der Primärtumor vollständig entfernt wird. Es gibt nur wenige Indikationen für eine Inzisionsbiopsie, welche – entgegen früherer Lehrmeinung – aber die Prognose nicht beeinträchtigt [63].

In der aktuell gültigen Leitlinie ist der laterale Sicherheitsabstand bei der Resektion abhängig von der Tumordicke. Es wird eine Resektion im Gesunden für das

Melanoma in situ, Resektionsabstände von 1 cm bei einer Tumordicke bis 2 mm und 2 cm bei einer Tumordicke von über 2 mm empfohlen. Die Exzision zur Tiefe sollte bis zur Faszie durchgeführt werden. In besonderen Lokalisationen (wie zum Beispiel Gesicht, Akren oder Halsbereich oder bei Adipositas) soll man den Sicherheitsabstand den anatomischen Gegebenheiten anpassen. Diese Werte sind geringer als noch vor einigen Jahren der gängigen Lehrmeinung entsprach. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese kleineren Sicherheitsabstände keinen Einfluss auf eine lokale Rezidivierung oder eine Metastasierung haben, solange eine Entfernung im Gesunden erfolgte. Durch die kleineren Sicherheitsabstände kann in den meisten Fällen jedoch ein primärer Wundverschluss erreicht werden. Eine Entscheidung über abweichende Sicherheitsabstände bei speziellen anatomischen Lokalisationen des Primärtumors sollte vom Operateur, unter Berücksichtigung der Ausbreitungsdiagnostik im Einverständnis mit dem informierten Patienten getroffen werden [34,63,65]. Bei mikroskopisch bzw. makroskopisch nachgewiesenem Residualtumor der Primärtumorregion (R1 und R2 Situation) sollte immer eine Nachresektion erfolgen, wenn hierdurch eine vollständige Tumorresektion im Gesunden (R0) erreicht werden kann. Wenn durch operatives Vorgehen keine R0 Situation erreicht werden kann, sollten andere Therapieformen (z.B. Strahlentherapie, Elektrochemotherapie, Kryochirurgie s.u.) eingesetzt werden, um eine lokale Tumorkontrolle zu ermöglichen [34,66].

1.8.2 Lymphadenektomie

Bei allen Patienten mit einem Melanom besteht das Risiko einer lymphogenen Metastasierung. Das Risiko lymphogene Metastasen zu entwickeln korreliert mit der Tumordicke nach Breslow des primären Melanoms [1,67]. Als Lymphadenektomie (LAD; auch Lymphonodektomie, Lymphknotenexstirpation, Lymphknotenentfernung oder Lymphknotendissektion genannt) versteht man eine chirurgische Entfernung der Lymphknoten des Abstromgebietes des Primärtumors. Die Indikation für eine therapeutische LAD besteht bei klinisch (im Rahmen des Stagings) eindeutigen Hinweisen auf Lymphknotenmetastasen oder bei positivem SLN. Eine Entscheidung zur kompletten LAD bei SLN mit minimaler Tumorlast und/oder subkapsulärer Lage der Metastasen sollte mit dem Patienten zusammen getroffen werden und sollte

weitere Risikofaktoren wie Ulzeration, Tumordicke, Zahl positiver Wächterlymphknoten, Tumormitoserate und anatomischen Sitz des Primärtumors mit einbeziehen. Bei einer Metastasengröße innerhalb des SLN von unter 1,0 mm kann nach aktueller Leitlinie auf eine LAD verzichtet werden, da Leiter et al. nachweisen konnten, dass bei dieser Metastasengröße die Wahrscheinlichkeit auf ein rezidivfreies Überleben durch eine LAD nicht erhöht wird [34,68].

Eine LAD ist primär indiziert, um eine Tumorfreiheit zu erreichen und ist somit ein potentiell kurativer Eingriff. Daher muss eine Fernmetastasierung vor der LAD ausgeschlossen werden. Eine elektive LAD ohne klinischen Hinweis auf eine Lymphknoten-Metastasierung und bei negativem SLN wird nicht empfohlen, da sie keinen Überlebensvorteil erbringt [63,67,69-71].

1.8.3 Metastasenchirurgie

„Bei Fernmetastasierung sollte zunächst die Möglichkeit einer chirurgischen Resektion der Metastasen geprüft werden“. Obwohl Melanommestastasen häufig multipel auftreten, weisen 67-86% der Betroffenen initial eine Metastasierung in nur einem Organsystem auf. Eine chirurgische Resektion dieser Metastasen ist bei einem streng selektionierten Patientengut sinnvoll und sollte erfolgen, wenn bei vertretbarer Morbidität durch die Operation eine vollständige Entfernung der Metastasen (R0-Option) erreicht werden kann. Mögliche Indikationen für eine operative Resektion von Metastasen sind Heilung, Vermeidung drohender Komplikationen oder Palliation bei bereits symptomatischen Metastasen [1,31,72].

1.8.4 Medikamentöse Therapie

Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren

Bei 40–60 % der Melanome werden Mutationen in BRAF nachgewiesen, welches ein wichtiger Teil der intrazellulären Signalkette der Zellentwicklung ist. BRAF-Inhibitoren (z.B. Vemurafenib, Dabrafenib) greifen in den sogenannten MAPK-Signalweg ein, der beim Melanom das Tumorwachstum stimuliert. Vor allem Patienten mit hoher Tumorlast profitieren von der Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor, jedoch limitiert eine Ausbildung von Resistenzmechanismen die Dauer des Ansprechens auf ca. 5–7 Monate. Gemäß der aktuellen AWMF Leitlinie soll bei BRAF-V600-Mutation eine

Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden. c-KIT-Mutationen finden sich insgesamt seltener, können jedoch analog mit einem c-KIT-Kinaseinhibitor behandelt werden [34,73-75].

Immuntherapie

Ipilimumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, welcher zu einer unspezifischen Aktivierung und Proliferation von zuvor blockierten T-Zellen führt, und dadurch Autoimmunität und die Antitumor-Immunität steigert.

„PD-1 (Programmed cell death protein 1) ist ein Oberflächenprotein aus der Immunglobulin-Superfamilie und beteiligt an der Hemmung der Immunantwort“. Melanomzellen bedienen sich teilweise dieser Immun-Checkpoints, um der Erkennung durch das Immunsystem zu entkommen. Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie der PD1-Antikörper verhindern das Herabregulieren der T-Zellen durch Melanome und führen zu deren Zerstörung durch Makrophagen.

„Bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen sollte die Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren geprüft werden. Dabei sind PD1-Antikörper oder deren Kombination mit Ipilimumab einer Monotherapie mit Ipilimumab hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens überlegen“ [34,75-78].

In den letzten Jahren haben sich mit der Einführung von Inhibitoren des MAPK-Signalwegs (BRAF und MEK Inhibitoren) und monoklonalen Antikörpern, welche die Immunantwort verstärken (CTLA-4 und PD-1-Antikörpern), vielversprechende therapeutische Möglichkeiten für Patienten im Stadium IV ergeben, die das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängern können. Bei 30-40 % der Patienten kann sogar eine langfristige Stabilisierung erreicht werden. Mit der Kombination verschiedener Inhibitoren (BRAF und MEK) sollen sekundäre Resistenzen vermieden werden. Auch eine Kombination von Kinase Inhibitoren mit CTLA-4 und PD-1-Antikörpern ist vielversprechend. Neu ist auch die Gabe eines personalisierten RNA Impfstoffs (IVAG® Mutanom), der ebenfalls mit anderen Modalitäten kombiniert werden kann [75].

Eine Indikation für eine systemische Chemotherapie beim Melanom wird nur noch gestellt, wenn moderne Therapieansätze versagen. Das alkylierende Zytostatikum Dacarbazin (DTIC) galt als Referenz-, bzw. Standardtherapeutikum, wobei für

Cisplatin, Temozolomid, Fotemustin, Vindesin, Carboplatin, Doxorubicin und Paclitaxel ähnliche Ansprechraten nachgewiesen wurden [34,79-81].

1.8.5 Strahlentherapie

Die Wirkung der Strahlentherapie beruht auf einer Energieübertragung auf das durchstrahlte Gewebe. Für die Antitumorwirkung sind Treffer und Schäden an der Erbsubstanz der Zellen (DNA) verantwortlich, welche die Reparaturfähigkeit der Tumorzelle überschreiten (insbesondere Doppelstrangbrüche). Die Strahlentherapie nutzt die Tatsache aus, dass Tumorgewebe strahlenempfindlicher ist als das umgebende Normalgewebe. Beim Melanom ist eine primäre Strahlentherapie eine Second-Line Therapie, wenn eine R0-Resektion aufgrund der anatomischen Gegebenheiten oder des Allgemeinzustandes des Patienten nicht möglich ist. Weitere Indikationen sind nach einer R1 oder R2 Resektion (mit dem Ziel eines möglichst großen Tumorbulkings), eine Verbesserung der Tumorkontrolle im Bereich der Lymphknotenstation (wenn 3 oder mehr Lymphknoten befallen sind, ein Kapseldurchbruch besteht oder eine mehr als 3cm durchmessende Lymphknotenmetastase vorliegt), bei einem lymphogenen Rezidiv, einem Befall des ZNS, ossären Metastasen oder bei einem initial ausgedehnten Tumorbefall. Auch eine palliative Bestrahlung von Metastasen ist effektiv möglich. Bei primärer Strahlentherapie der Lentigo maligna – vor allem im Gesichtsbereich - sind sehr hohe Behandlungserfolge dokumentiert.

Strahlendosis und –art richten sich nach der betroffenen anatomischen Lokalisation. Zur Vermeidung von strahlungsbedingten Komplikationen und Nebenwirkungen wird in der Regel die Gesamtdosis von 50-60 Gy fraktioniert auf Einzeldosen zwischen 1,8 und 2,5 Gy gewählt [34,80-83].

1.8.6 Weitere Therapieansätze

Lokale Immuntherapien

Bei in-transit-Metastasen eines Melanoms können lokal applizierte Immuntherapien zu einem lang anhaltenden Erfolg führen. Das erste Medikament war das bereits in den 1970er Jahren verwendete Bacille Calmette Guerin, welches aktuell aufgrund seiner Begleitreaktionen jedoch nicht mehr eingesetzt wird. Standard ist aktuell Interleukin-2. Alternativ werden der Toll-like Rezeptor-7 Agonist Imiquimod oder auch die α -Interferone eingesetzt, welche jedoch deutlich niedrigere Ansprechraten als IL-2 verzeichnen [34,77,84].

Thermische Verfahren

Aus palliativen Gründen kann eine Zerstörung von Tumorgewebe auch durch Thermoablation mittels Radiofrequenztherapie oder durch Kryotherapie erfolgen. „Bei diesen Verfahren kommt es entweder durch thermische Koagulation oder durch Einfrieren des Gewebes zum Absterben der Tumorzellen“ [85].

Lokale Chemotherapie und Elektrochemotherapie

Eine Elektrochemotherapie (ECT) ist eine Therapieoption bei nicht resektablen Satelliten- und in-transit-Metastasen. Sie ist eine Kombinationstherapie aus einer lokalen/intratumoralen zytostatischen Therapie mit Cisplatin oder Bleomycin und elektrischen Impulsen, welche durch einen intraläsionalen Applikator gesetzt werden. Die elektrischen Impulse verbessern die Durchlässigkeit von Zellmembranen für Chemotherapeutika, wodurch eine erhöhte Aufnahme der Zytostatika mit einer entsprechend höheren Ansprechrate erreicht wird [34,86].

1.9 Nachsorge

„Grundsätzlich wird der Begriff der Nachsorge auf Patienten mit klinischer Tumorfreiheit angewandt. Dies sind in der Regel Patienten mit komplett chirurgisch resezierten Primärtumoren und/oder lokoregionalen Metastasen. Prinzipiell können dies aber auch resezierte oder durch andere Methoden (Bestrahlung, medikamentöse Tumorthherapie) in kompletter Remission befindliche Fernmetastasen sein“. Eine standardisierte Nachsorge dient dem Ziel, Rezidive und Zweitmelanome

frühzeitig zu entdecken, somit ist sie ein wichtiger Bestandteil in der Versorgung von Patienten mit Melanom. Das Risiko eines Rezidivs ist abhängig vom primären Tumorstadium, daher sollte die Nachsorge in entsprechenden risikoadaptierten Intervallen erfolgen und - unabhängig vom Tumorstadium - über einen Zeitraum von 10 Jahren fortgeführt werden und sich danach auf eine regelmäßige Selbstuntersuchung sowie die jährliche Ganzkörperuntersuchung auf Zweitmelanome beschränken. Das Auftreten von Rezidiven ist in den ersten drei Jahren am wahrscheinlichsten und nimmt im weiteren Verlauf deutlich ab. Daher sollte in den ersten drei Jahren eine engmaschige Nachsorge erfolgen, die Nachsorgeintervalle können im Verlauf dann weiter gestreckt werden. Bei jeder Nachsorgeuntersuchung sollte eine sorgfältige Begutachtung des Hautareals des exzidierten Melanoms erfolgen (Ausschluss von Lokalrezidiven, Satelliten- und in-transit-Metastasen), eine Palpation der Lymphknoten sowie eine Inspektion des gesamten Integuments zur Früherkennung eines Zweittumors. Bei Patienten mit niedrigem Metastasierungsrisiko (Low-Risk-Patienten im Stadium IA) ist die klinische Untersuchung im Rahmen der Nachsorge ausreichend, apparative Diagnostik wird nicht durchgeführt. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer Metastasierung (Stadien IB-IIB) sollte, zumindest zu Beginn, zusätzlich zur klinischen Untersuchung eine sonographische Untersuchung der Lymphknoten sowie die Blutbestimmung des S100B-Wertes erfolgen. Bei Patienten mit hohem Risiko einer Metastasierung erfolgt zusätzlich noch die Bestimmung des S100B Wertes im Blutserum sowie eine Bildgebung des gesamten Körpers. Bei Patienten im Stadium IV erfolgt die Nachsorge nach einem individuell angepassten Schema. Die Nachsorgeschemata, welche in den aktuellen AWMF Leitlinien empfohlen werden sind in Tabelle 8 zusammen gefasst [1,34,87].

Stadium	Körperliche Untersuchung			Lymphknoten Sonographie			Labor S100			Bildgebende Untersuchungen		
Jahr	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10	1-3	4+5	6-10
IA	6-mtl.	12-mtl.	12-mtl.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IB-IIB	3-mtl.	6-mtl.	6- bis 12-mtl.	6-mtl.	-	-	3-mtl.	-	-	-	-	-
IIC-IV	3-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	3-mtl.	6-mtl.	-	3-mtl.	6-mtl.	-	6-mtl.	-	-

Tabelle 8: Nachsorgeschemata mit empfohlenen Untersuchungen laut Empfehlungen der AWMF 2016

1.10 Prognose

Bei dünnen Melanomen sind lokale Rezidive selten (ca. 0.1%), treten jedoch bei dickeren Tumoren häufiger auf (ca. 10% bei Primärtumoren mit einer Dicke von >4 mm). Eine bereits stattgefundene Metastasierung verschlechterte in der Vergangenheit die Lebenserwartung der betroffenen Patienten erheblich. So betrug die 10-Jahres Überlebensrate bei Patienten ohne Therapie mit Lymphknotenmetastasen 18% und bei Fernmetastasen lediglich noch 2% [63,88]. Durch die Einführung neuer Therapieformen hat sich die Prognose der Patienten in den letzten Jahren jedoch dramatisch verbessert. So können auch bei Patienten mit Melanomen im AJCC-Stadium III, also mit bereits erfolgter lymphogener Metastasierung, noch 5-Jahres-Überlebensraten von 67% und 10-Jahres-Überlebensraten von 56% erreicht werden [119].

1.11 Ziel der Arbeit

Da die neuen Therapieansätze (wie z.B. die Immuntherapie, Checkpoint-Inhibitoren und die individualisierte RNA Vakzine) die Behandlungsmöglichkeiten des Melamons deutlich erweitern, stellt sich die Frage nach der optimalen Kombination der diversen Therapieschemata für die Patienten auch hinsichtlich einer adjuvanten Therapie. Grundvoraussetzung für eine optimal angepasste Therapie ist jedoch ein möglichst genaues Staging und eine bestmögliche prognostische Einschätzung bei den einzelnen Patienten. Dafür wurden in dieser Arbeit die Verläufe von Patienten der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin II des Klinikum München nach Entfernung eines SLN bei Melanom analysiert und auch die prognostische Bedeutung der Tumorlast innerhalb des SLN und anderer Parameter auf den weiteren Krankheitsverlauf ausgewertet. Ziel war auch der Vergleich der Ergebnisse im analysierten Krankengut mit den Daten der Literatur im Sinne der Qualitätssicherung.

2. Material und Methoden

2.1 Sentinel-Lymphknotenbiopsie

Zwei bis 16 Stunden vor der SLN Biopsie wurde bei den Patienten eine dynamische Lymphknotenszintigraphie mit Technetium 99m durchgeführt. Dies geschah in Kooperation mit den Kollegen für Nuklearmedizin am Klinikum Schwabing. Das Hautareal, über welchem die höchste Strahlung gemessen werden konnte, wurde markiert. Zudem wurde vor und während der Operation eine Gammasonde verwendet, um die Hintergrundstrahlung und die Strahlung des SLN zu messen. Zusätzlich zur radioaktiven Markierung erfolgte vor der Operation eine intradermale Injektion von Patentblau in einem Abstand von etwa 5 mm um den Primärtumor, beziehungsweise die Exzisionsnarbe. Der SLN, bzw. die SLN, wenn mehrere Lymphknoten anreicherten, wurde/wurden intraoperativ mittels der radioaktiven Strahlung und der farblichen Markierung identifiziert. Die Entfernung erfolgte nach Standard-Vorgehen und gegebenenfalls in Kooperation mit Kollegen anderer Fachrichtungen.

Die entnommenen Lymphknoten wurden in Formalin fixiert und histopathologisch und immunhistologisch in der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin II am Städtischen Klinikum München Schwabing von erfahrenen Dermatohistopathologen standardisiert analysiert. Eine vorhandene Metastasierung wurde nach Größe dokumentiert. In Anlehnung an die Arbeiten von Carlson et al. wurden Metastasen bis zu einer Größe von kleiner gleich 2 mm und größer als 2 mm unterschieden. Darüber hinaus wurden eine Überschreitung der SLN-Kapsel durch die Metastase und multiple Mikrometastasen jeweils als eigener SLN-Status gewertet [56,89].

2.2 Chirurgische und adjuvante Therapie

Den Patienten wurde eine weitere Therapie gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft empfohlen. Ob die Patienten eine weitere empfohlene Therapie durchführen ließen, ist nicht Gegenstand dieser Arbeit und daher wird auch nicht weiter darauf eingegangen [34].

2.3 Nachsorge

Die Nachsorge erfolgte gemäß den Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft [34]. Zudem wurde der Krankheitsverlauf der Patienten an das Tumorregister München des Tumorzentrums München am Klinikum Großhadern der LMU München gemeldet und im Rahmen dieser Arbeit erneut mit dem Tumorregister abgeglichen.

2.4 Indikation zur SLN-Biopsie

Kriterien für eine SLN-Biopsie waren eine Tumordicke nach Breslow von ≥ 1 mm oder das Vorliegen weiterer Risikofaktoren im Primärtumor (z.B. Ulzeration) bei Tumoren von unter 1 mm. Bei Patienten über 80 Jahre wurde aufgrund der höheren postoperativen Morbidität der Eingriff nur in Ausnahmefällen durchgeführt.

2.5 Methoden

Die Auswertung der Daten erfolgte durch eine retrospektive Aktenrecherche, in welche auch die Daten des Tumorregisters München einbezogen wurden. Die Parameter Alter und Geschlecht der Patienten, Dicke des Primärtumors nach Breslow in Millimetern, histologischer Subtyp, Lokalisation des Primärtumors, Clark-Level des Primärtumors, Status des SLN und erkrankungsfreies Überleben wurden in Excel Tabellen erfasst. Die Auswertungen erfolgten mit dem Programm „SPSS“ von IBM in der 23. Version. Signifikante Unterschiede wurden bei $p < 0,05$ angenommen. Für einige wichtige Kriterien wurden Kaplan-Meier-Plots mit dem Open Source Programm „R-Statistics“ erstellt.

3. Ergebnisse

Vom März 2000 bis Dezember 2007 wurde an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin II am Städtischen Klinikum München bei 289 Patienten eine SLN-Biopsie durchgeführt. Bei sechs Patienten lagen unvollständige Nachsorgedaten vor, so dass 283 in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Bei 69 Patienten konnte der histologische Subtyp des Primärtumors und bei 14 der

Clark-Level nicht mehr sicher ermittelt werden, so dass bei einigen Kriterien nicht das komplette Kollektiv mit ausgewertet werden konnte.

Bei 71 Patienten (25,1%) wurde eine Metastasierung des Melanoms in den entfernten SLN gefunden. Im Verlauf der Nachsorge fand sich bei 54 Patienten (19,1%) ein Rezidiv des Melanoms, 39 Patienten sind daran verstorben.

Die Einführung des Kriteriums der Mitosen innerhalb des Primärtumors erfolgte erst in der neueren pathologischen Klassifikation und war daher in diesen Daten nicht verfügbar.

3.1 Merkmale der Patientenkollektivs

Die klinisch-pathologischen Merkmale des Patientenkollektivs sind in Tabelle 10 (s. 35) zusammengefasst. Die Patientenanzahl und Prozentangaben beziehen sich jeweils nur auf die in die jeweilige Auswertung eingegangenen Patienten.

3.1.1 Geschlecht des Patienten

Von den 283 erfassten Patienten waren 148 männlich (52,3%) und 135 weiblich (47,7%).

3.1.2 Alter des Patienten

Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 54,72 Jahren, bei einer Altersspanne von 73 Jahren (14 bis 87 Jahre), wobei das Erkrankungsalter mehrheitlich zwischen 50 und 70 Jahren lag (56,2% der Patienten). Von den Patienten unter 40 Jahren (49 Fälle bzw. 17,3%) waren drei unter 20 Jahren und etwa 1/3 zwischen 20 und 30 Jahren und 2/3 zwischen 31 und 40 Jahren. Lediglich ein Patient war über 80 Jahre alt.

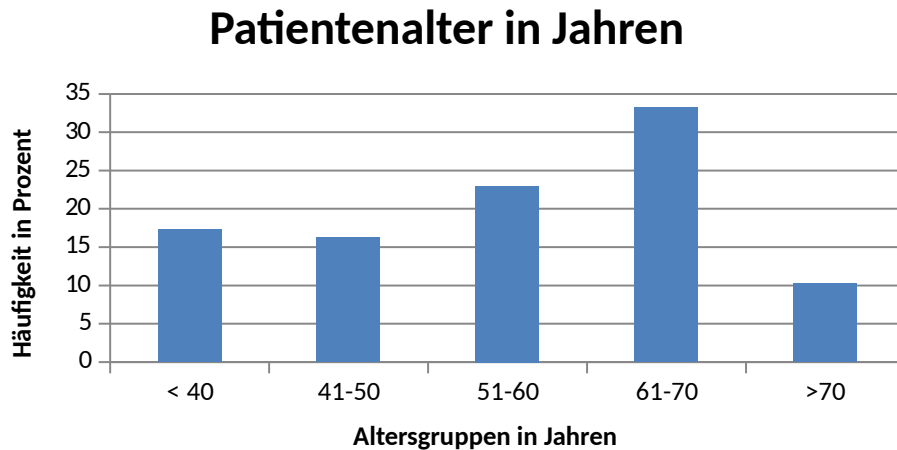


Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten

3.1.3 Dicke des Primärtumors

Die mittlere Tumordicke nach Breslow lag bei 2,04 mm bei einer Spanne von 0,25 mm bis 12 mm. Die meisten Melanome (43,46%) wurden mit einer Dicke von 1,01 bis 2,00 mm entfernt. Etwa 21% der Tumore waren dünner als 1 mm und 25% zwischen 2,01 und 4,00 mm dick. Knapp 10% waren dicker als 4 mm. Die Einteilung der Tumordicke erfolgte anhand der in der aktuellen AWMF-Leitlinie verwendeten Bereiche.

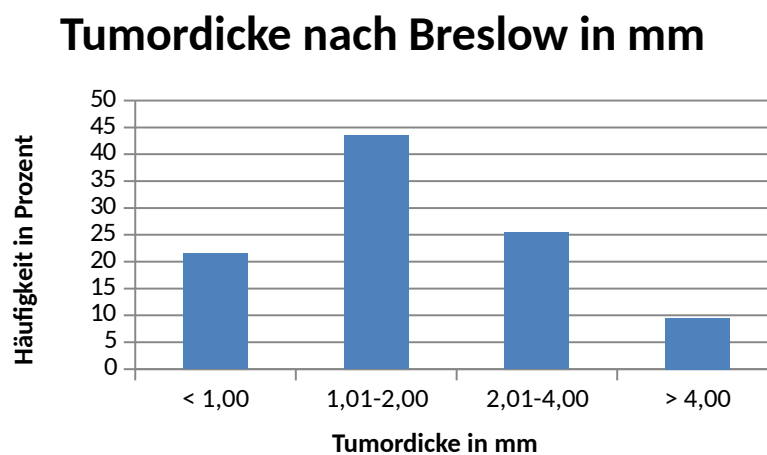


Abbildung 2: Tumordicke im Patientenkollektiv

3.1.4 Clark-Level des Primärtumors

Bei 14 Patienten war die Eindringtiefe nach Clark nicht dokumentiert, so dass hier nur 269 Patienten ausgewertet werden konnten. Die überwiegende Mehrzahl der Melanome wurde mit Level 4 (72,9%) und Level 3 (20,4%) reseziert, 5 Melanome (1,9%) mit Level 2 und 13 (4,8%) mit Level 5. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die 269 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.

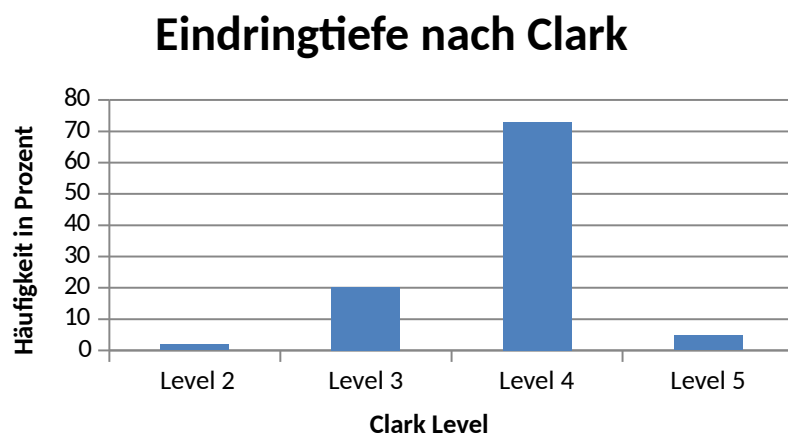


Abbildung 3: Eindringtiefe nach Clark

3.1.5 Lokalisation des Primärtumors

Der Primärtumor war bei 132 Patienten (46,6%) am Stamm und bei 150 (53,0%) an den Extremitäten lokalisiert. Davon entfielen 48 (17,0%) auf die obere Extremität, 96 (33,9%) auf die untere Extremität und 6 (2,1%) auf die Akren. Bei den Akren fanden sich fünf am Fuß und einer an der Hand. Lediglich bei einem Patienten war das Melanom (0,4%) im Bereich des Kopf/Halses lokalisiert.

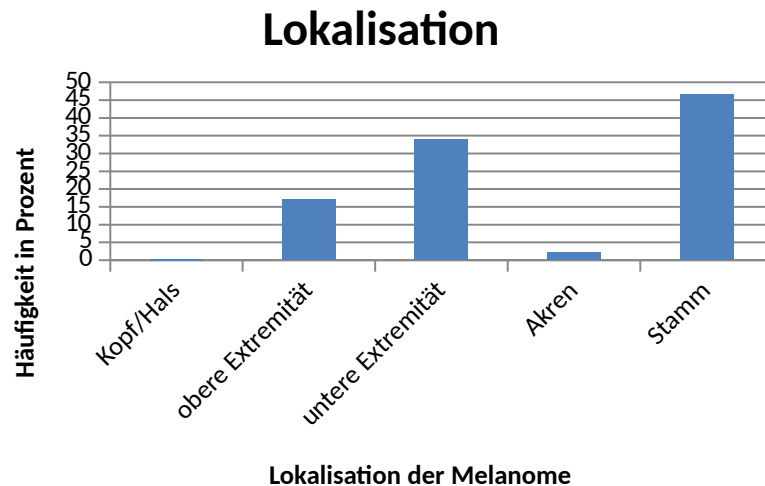


Abbildung 4: Lokalisation der Melanome

3.1.6 Histologischer Subtyp des Primärtumors

Bei 69 Patienten konnte der histologische Subtyp des Melanoms nicht mehr ermittelt werden, daher konnten nur 214 Patienten in diese Auswertung einbezogen werden. Der histologische Subtyp der entfernten Melanome entsprach am häufigsten einem superfiziell spreitendem Melanom (120 Fälle bzw. 56,1%). Aufgrund des relativ kleinen Patientenkollektivs wurden zu der Gruppe der SSM auch die Lentigo maligna Melanome (1 Fall) und die sekundär knotigen Melanome (17 Fälle) subsummiert. Am zweit häufigsten (69 Fälle bzw. 32,2%) waren die nodulären Melanome. Bei sechs Patienten (2,8% der Fälle) wurde ein akrolentiginöses Melanom entfernt. Seltenerer Formen wie das spitzoide, das verruköse oder das amelanotische Melanom wurden bei 19 Patienten (8,9% der Fälle) gefunden. Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf die 214 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten.

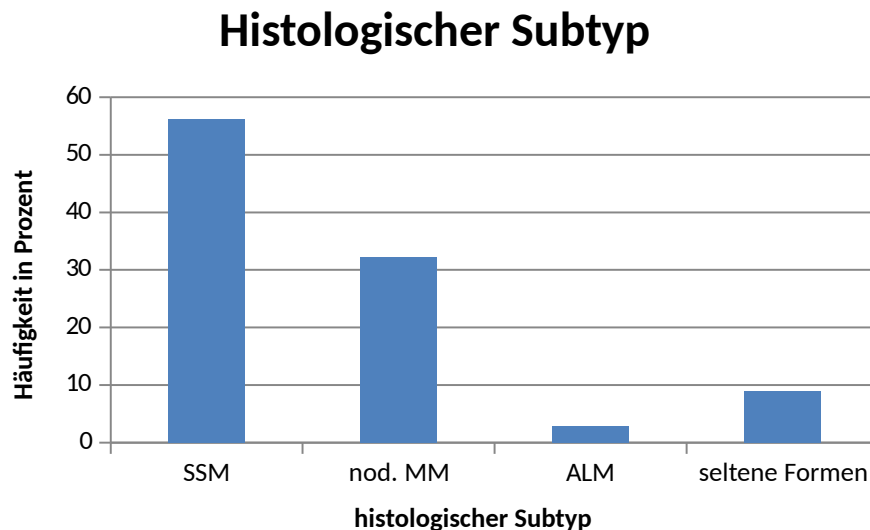


Abbildung 5: Histologischer Subtyp

3.2 Ergebnisse der SLN-Biopsie

Bei 283 Patienten wurde eine Sentinel-Lymphknoten-Exstirpation durchgeführt. Davon war bei 71 Patienten (25,1%) eine Metastasierung des Primärtumors in dem Lymphknoten nachweisbar („SLN-positiv“), bei 212 Patienten (74,9%) fand sich ein unauffälliger SLN („SLN negativ“). Die Metastasierung wurde weiter in eine Mikrometastasierung (≤ 2 mm) (bei Metastasen unter 2 mm, 29 Patienten bzw. 10,2%), eine Mikrometastasierung (> 2 mm) (bei Metastasen größer 2 mm, 17 Patienten bzw. 6,0%), in eine multiple Mikrometastasierung (19 Patienten bzw. 6,7%) und in eine Metastasierung mit einem kapselüberschreitenden Wachstum (6 Patienten bzw. 2,1%) differenziert (siehe Tabelle 9).

SLN-negativ	212	74,9%
Mikrometastasen (≤ 2 mm)	29	10,3%
Mikrometastase (> 2 mm)	17	6,0%
Multiple-Mikrometastasen	19	6,7%
Kapselüberschreitende Metastase	6	2,1%

Tabelle 9: Metastatischer Befall der SLN

	Anzahl (N absolut)	Prozent des Patientenkollektives
Geschlecht (283 Patienten)		
weiblich	135	47,7%
Männlich	148	52,3%
Alter in Jahren (283 Patienten)		
Mittelwert	54,7	
Minimum	14	
Maximum	87	
≤40	49	17,3%
41-50	46	16,3%
51-60	65	23,0%
61-70	94	33,2%
>70	29	10,2%
Lokalisation (283 Patienten)		
Kopf/Hals	1	0,4%
Stamm	132	46,6%
obere Extremität	48	17,0%
untere Extremität	96	33,9%
Akren	6	2,1%
Dicke des Primärtumors (283 Patienten)		
Mittelwert in mm	2,04	
Minimum in mm	0,25	
Maximum in mm	12	
≤1,00 mm	61	21,6%
1,01-2,00 mm	123	43,5%
2,01-4,00 mm	72	25,4%
>4,01 mm	27	9,5%
Clark-Level des Primärtumors (269 Patienten)		
Level 2	5	1,9%
Level 3	55	20,4%
Level 4	196	72,9%
Level 5	13	4,8%
Histologischer Subtyp (214 Patienten)		
SSM	120	56,1%
NMM	69	32,2%
ALM	6	2,8%
seltene Formen	19	8,9%

Tabelle 10: Klinisch pathologische Merkmale des Patientenkollektivs

3.2.1 SLN-Status in Relation zum Geschlecht des Patienten

Von den 148 männlichen Patienten hatten 39 (26,4%) einen positiven SLN, bei den 135 weiblichen Patienten 32 (23,7%). Es fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Geschlecht“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“. (p=0,608)

3.2.2 SLN-Status in Relation zum Alter des Patienten

In den unterschiedlichen Altersgruppen war die Wahrscheinlichkeit eines positiven SLN in etwa gleich hoch. Mittels univariater Testverfahren wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Alter“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“ nachgewiesen ($p=0,745$).

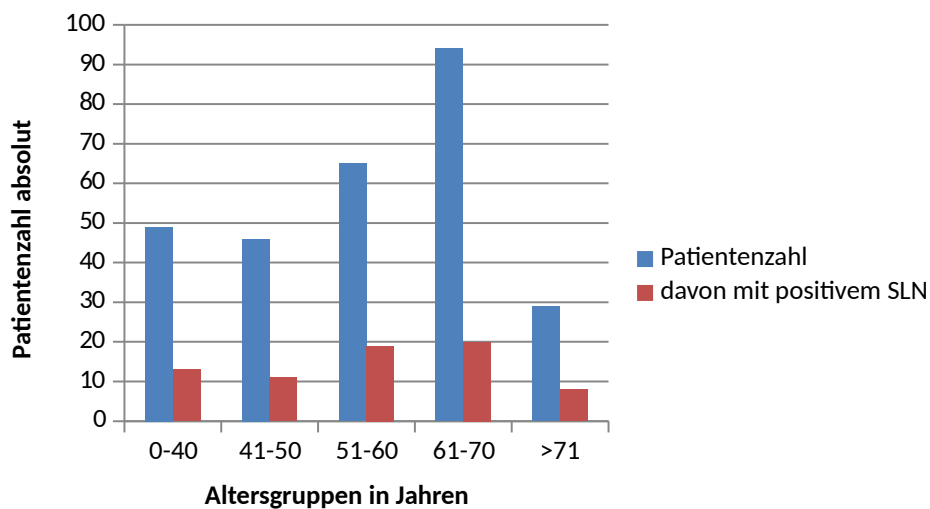


Abbildung 6: Positive SLN nach Altersgruppen

Alter in Jahren	n	SLN positiv	
		n	%
≤40	49	13	26,5
41-50	46	11	23,9
51-60	65	19	29,2
61-70	94	20	21,3
≥71	29	8	27,6

Tabelle 11: Positive SLN nach Altersgruppen

3.2.3 SLN-Status in Relation zur Dicke des Primärtumors

Je dicker der Primärtumor, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines positiven SLN. Mittels univariater Testverfahren wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Tumordicke“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“ nachgewiesen ($p < 0,001$). In der Patientengruppe mit einer Dicke des Primärtumors unter 1 mm fand sich lediglich bei 6,6% der Patienten ein positiver SLN, bei Primärtumoren zwischen 1,01 und 2,00 mm bei 22,8%, bei einer Tumordicke zwischen 2,01 und 4,00 mm bei 37,5% und einer Tumordicke ab 4,01 mm bei 59,2%.

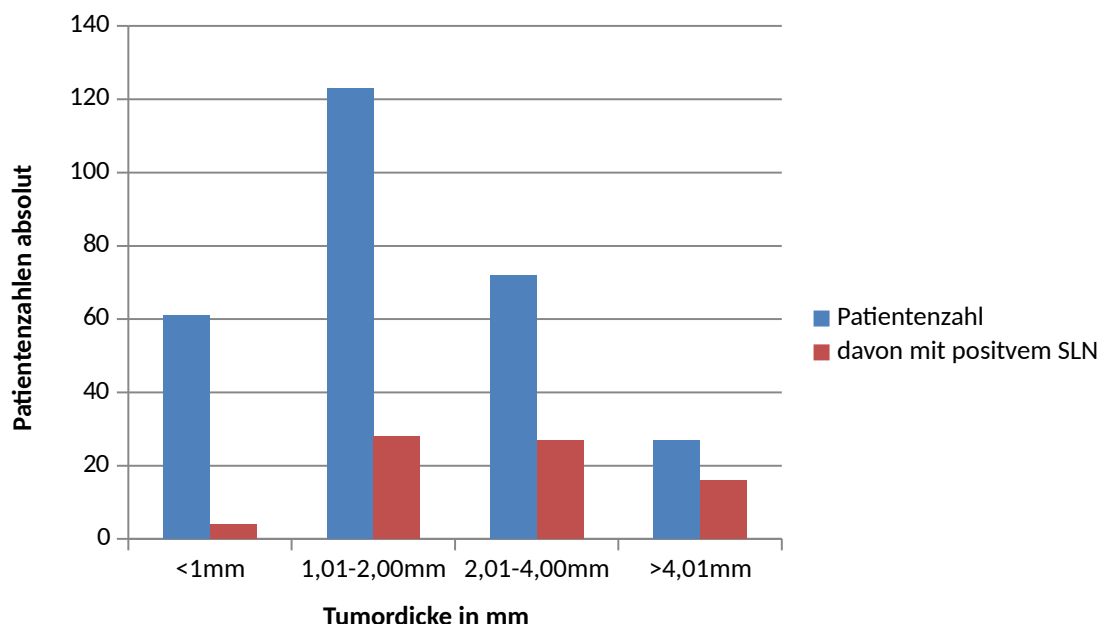


Abbildung 7: Positive SLN in Abhängigkeit von der Tumordicke

Bei den 71 Patienten mit positivem SLN wurde mit 2,96 mm ein signifikant höherer Mittelwert der Tumordicke gemessen als bei den 212 Patienten mit einem negativen SLN mit einem Mittelwert von 1,73 mm ($p < 0,001$).

Je Größer die Tumormasse innerhalb des SLN, umso größer war die Dicke des Primärtumors. Bei den 212 Patienten mit unauffälligem SLN war die mittlere Tumordicke 1,73 mm, bei den 29 Patienten mit Mikrometastasen (≤ 2 mm) 2,84 mm, bei den 19 Patienten mit multiplen Mikrometastasen 2,58 mm, bei den 17 Patienten

mit Mikrometastasen ($> 2 \text{ mm}$) 3,46 mm und bei den 6 Patienten mit Kapselüberschreitendem Wachstum 3,33 mm.

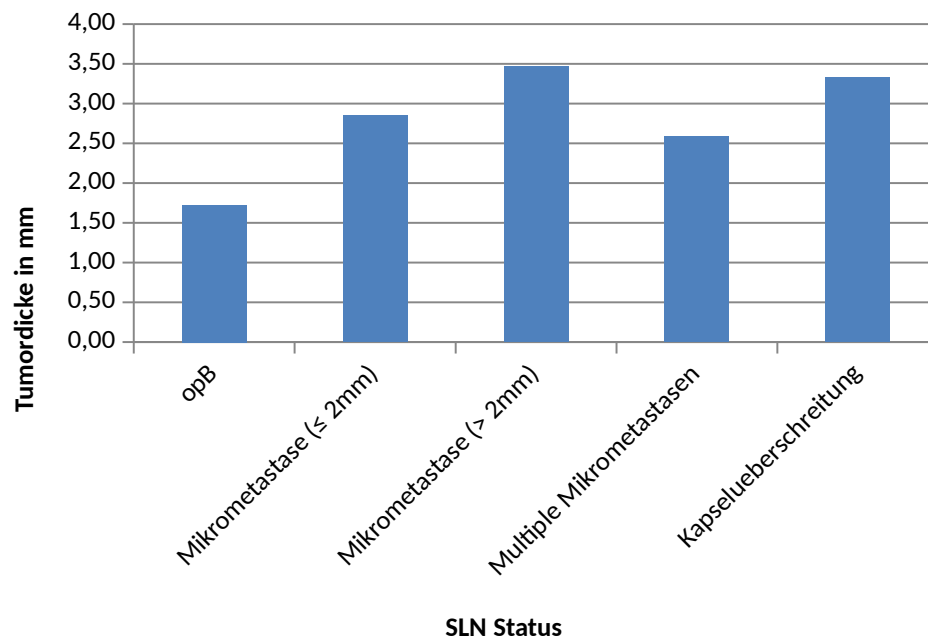


Abbildung 8: Mittelwert der Tumordicke in Relation zum SLN-Status

Mittels univariater Testverfahren wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „SLN Status“ und der Variable „Dicke des Primärtumors“ nachgewiesen ($p < 0,001$).

3.2.4 SLN-Status in Relation zum Clark-Level des Primärtumors

Je höher die Eindringtiefe nach Clark des Primärtumors war, desto höher war die Wahrscheinlichkeit eines positiven SLN. Mittels univariater Testverfahren wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Clark-Level“ und der Variable „Histologischer Befund des SLN“ nachgewiesen ($p < 0,001$). In der Patientengruppe mit einem Primärtumor mit einem Clark-Level 2 fand sich kein positiver SLN. Bei Primärtumoren mit Clark-Level 3 lag bei 10,9% und bei Patienten mit einem Clark-Level 4 bei 27,55% ein positiver SLN-Befund vor. Bei einem Clark-Level 5 fand sich bei 69,2% der Patienten ein positiver SLN-Befund.

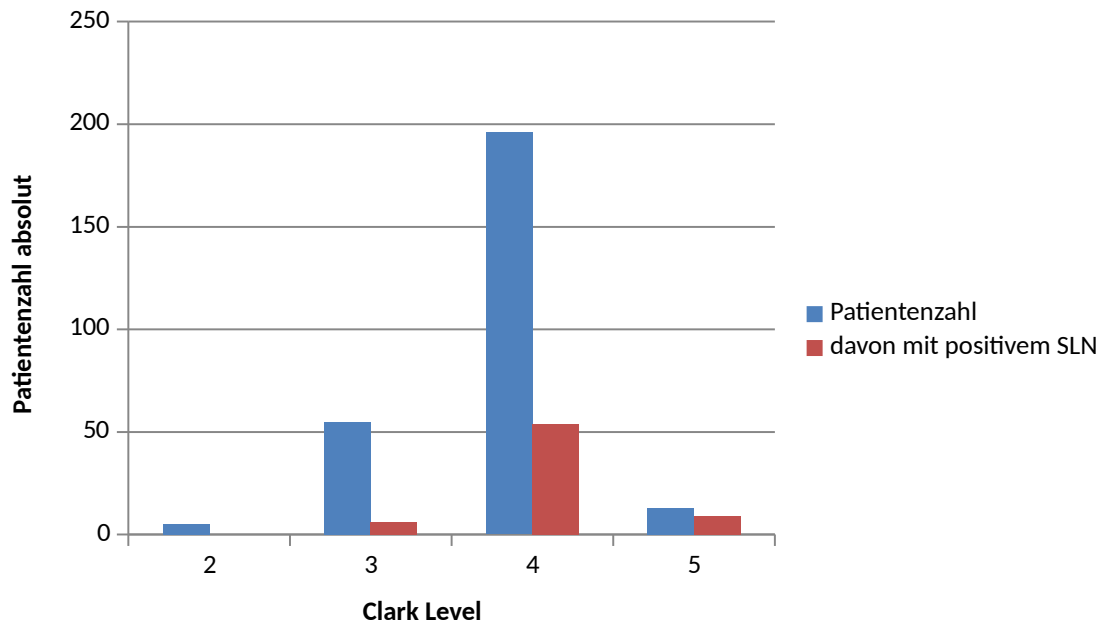


Abbildung 9: Positiver SLN in Relation zum Clark-Level

3.2.5 SLN-Status in Relation zur Lokalisation des Primärtumors

Mittels univariater Testverfahren fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Lokalisation des Primärtumors“ und der Variablen „Histologischer Befund des SLN“ ($p=0,344$). Es wurden 48 Melanome im Bereich der oberen Extremität entfernt, davon waren 9 SLN positiv (18,8%). Von 96 Melanomen der unteren Extremität fand sich bei 21 ein positiver SLN (22,9%). Bei den 132 Melanomen im Bereich des Stammes fand sich bei 39 ein positiver SLN (29,5%). Von den 6 Patienten mit einem Melanom im Bereich der Akren war bei einem der SLN positiv (16,7%). Bei dem einzigen Patienten mit einem Melanom im Bereich des Kopfes/Halses war der SLN positiv.

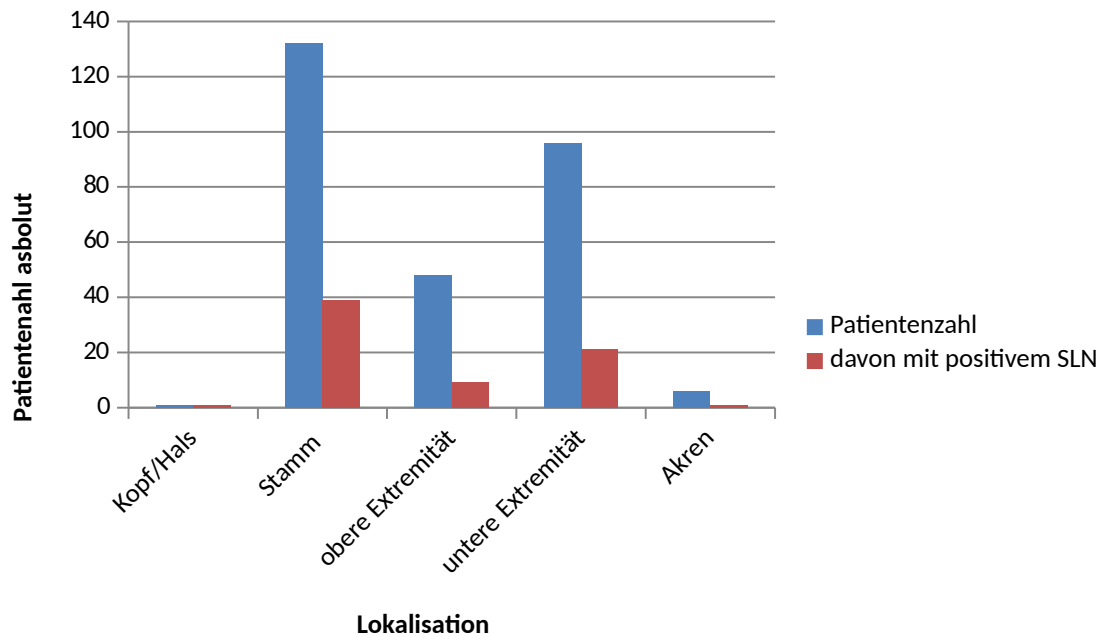


Abbildung 10: Positive SLN und Lokalisation

3.2.6 SLN-Status in Relation zum histologischen Subtyp des Primärtumors

Bei Patienten mit nodulären Melanomen war in 39,1% der Fälle der SLN positiv, bei Patienten mit einem superfiziell spreitenden Melanom in 15,8%, bei den seltenen Melanom Subtypen in 31,6% und bei den akrolentiginösen Melanomen in 16,7%. Durch univariate Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „histologischer Typ des Primärtumors“ und der Variable „histologischer Befund des SLN“ nachgewiesen ($p < 0,001$).

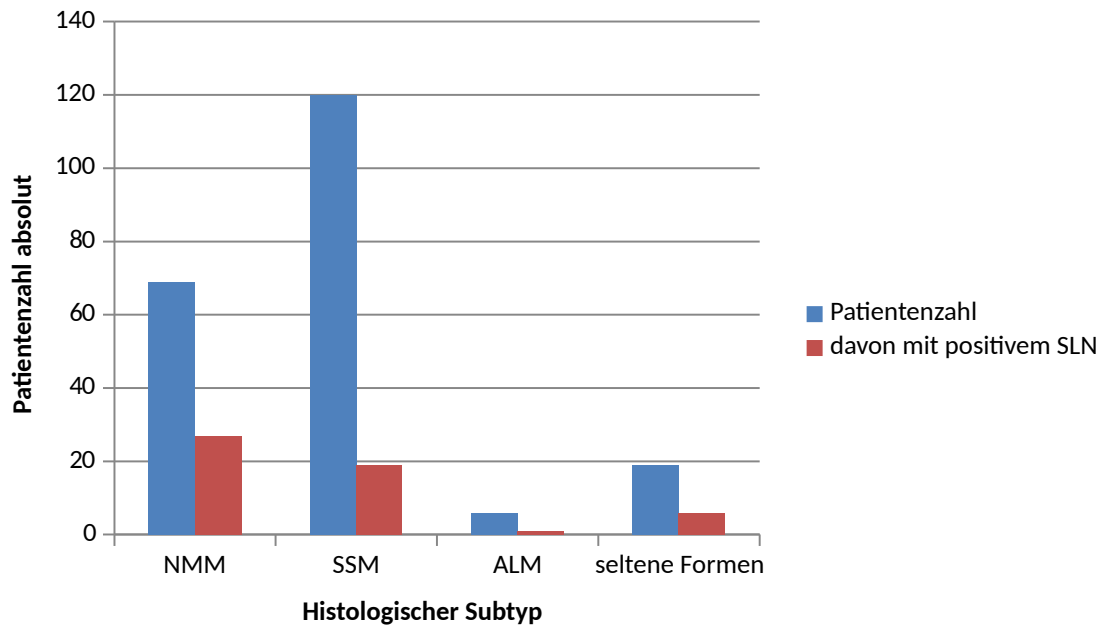


Abbildung 11: Positive SLN und histologischer Subtyp

Bei Patienten mit nodulären Melanomen war die durchschnittliche Dicke des Primärtumors 2,89 mm, bei SSM 1,39 mm, bei akrolentiginösen Melanomen 1,65 mm und bei den seltenen Formen 2,23 mm.

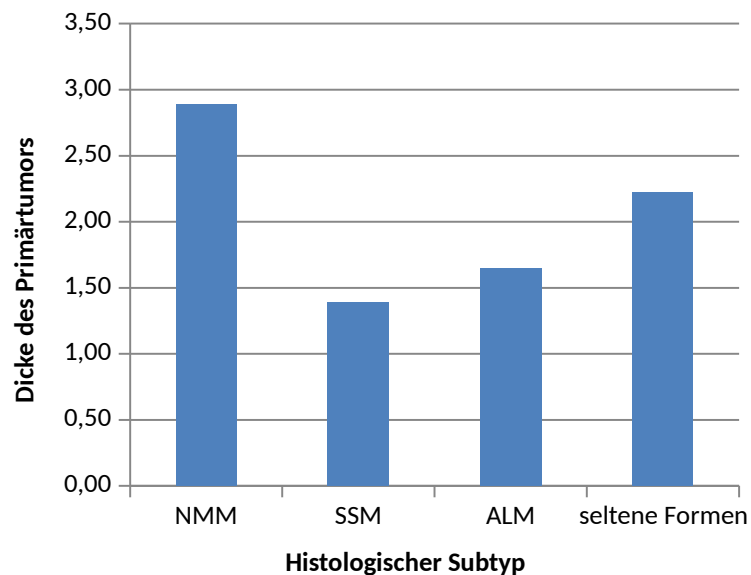


Abbildung 12: Dicke des Primärtumors und histologischer Subtyp

Durch univariate Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Histologischer Typ des Primärtumors“ und der Variable „Dicke des Primärtumors“ nachgewiesen ($p < 0,001$).

3.3 Wahrscheinlichkeit eines Rezidivss

Bei 54 der 283 Patienten (19,1%) trat im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv des Melanoms auf.

3.3.1 Rezidiv in Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Daten aller 283 Patienten konnten ausgewertet werden. Von den 148 männlichen Patienten erlitten im Beobachtungszeitraum 34 ein Rezidiv (23,0%), von den weiblichen 135 Patienten 20 (14,8%). In der univariaten Analyse der Merkmalsausprägung „Geschlecht des Patienten“ und der Variable „Auftreten eines Rezidivs“ ergab sich ein Trend zu einem verbesserten Überleben der Frauen ($p = 0,096$).

Auch in der Kaplan-Meier Kurve stellt sich dieser Trend mit höherer tumorfreier Überlebenswahrscheinlichkeit der Frauen dar, wobei sich die Wahrscheinlichkeiten in den ersten drei Jahren nicht unterscheiden. Ab dem dritten Jahr kommt es aber zu einem Auseinanderlaufen der Kurven.

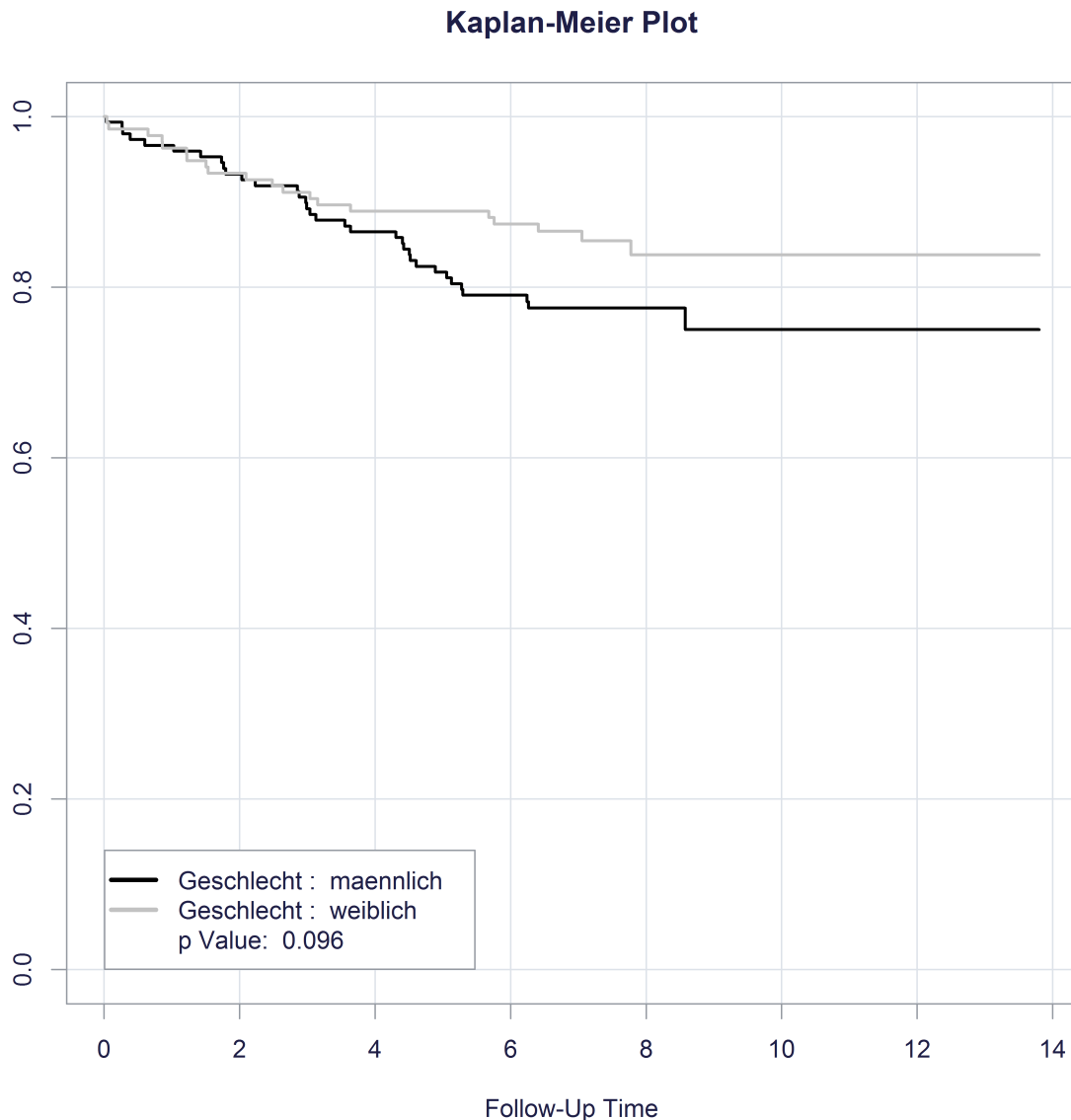


Abbildung 13: Tumorfrees Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.3.2 Rezidiv in Abhängigkeit vom Patientenalter

Die Daten aller 283 Patienten konnten ausgewertet werden. Von den 49 Patienten unter 40 Jahren erlitten 4 (8,1%) ein Rezidiv, wobei es bei keinem der Patienten, die jünger waren als 30 Jahre, zu einem Rezidiv kam. Bei 13,0% der Patienten zwischen 41 und 50 Jahren, bei 24,6% der Patienten zwischen 51 und 60 Jahren und bei 21,3% der Patienten zwischen 61 und 70 Jahren trat ein Rezidiv auf. Bei den Patienten über 71 Jahre fand sich in 27,6% der Fälle ein Rezidiv. Durch univariate Testverfahren war ein Trend zwischen der Merkmalsausprägung „Alter des Patienten“ und der Variable „Auftreten eines Rezidivs“ erkennbar ($p < 0,096$).

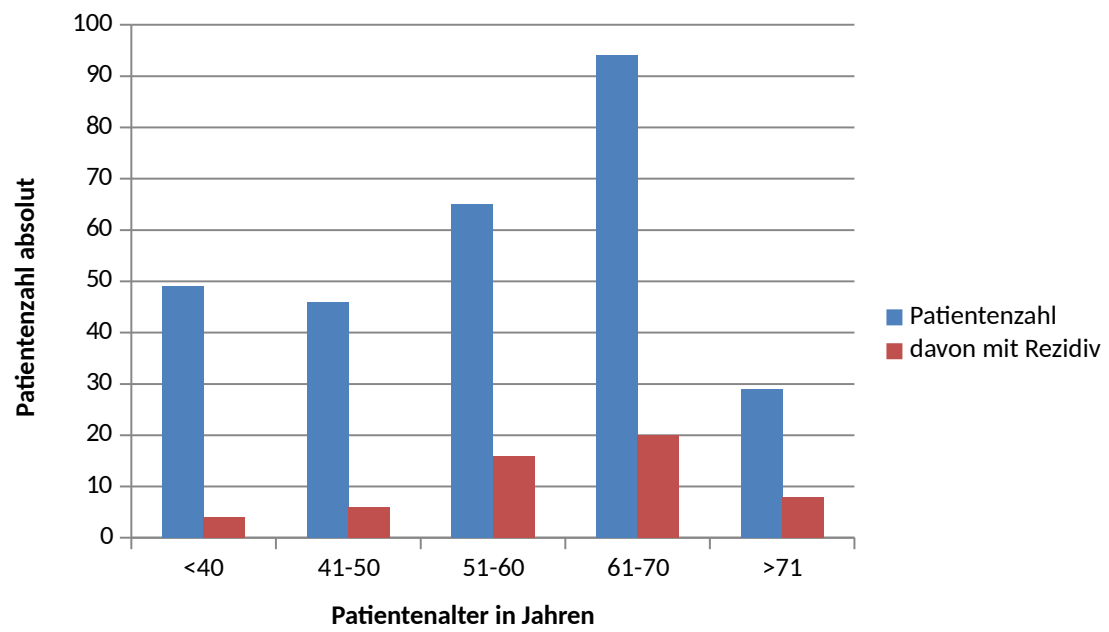


Abbildung 14: Rezidiv in Abhängigkeit vom Patientenalter

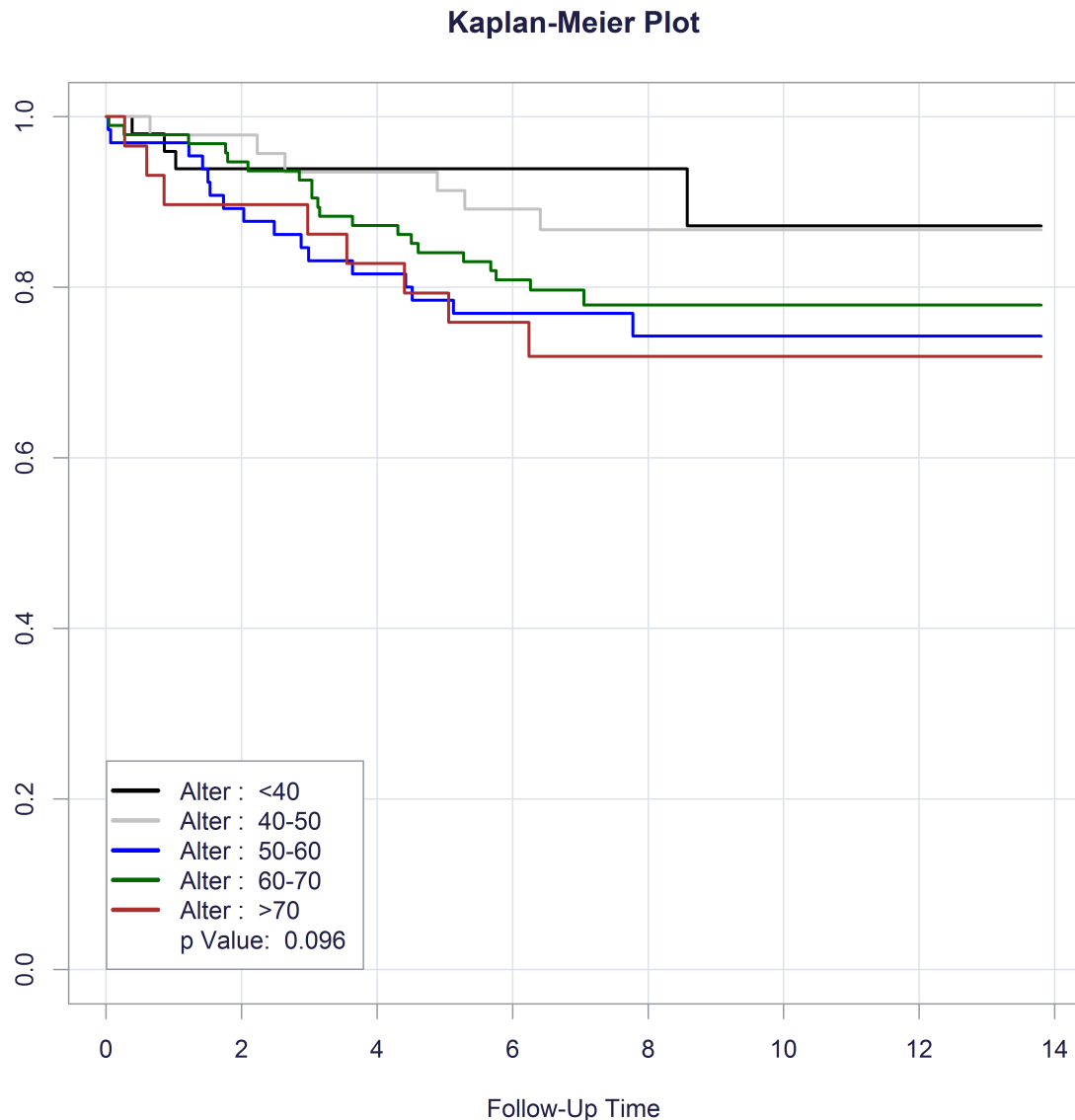


Abbildung 15: Tumorfreies Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom Patientenalter

In der Kaplan-Meier Kurve kommt die Verschlechterung des rezidivfreien Überlebens im höheren Lebensalter zur Darstellung. Mit höherem Lebensalter sinkt die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens.

3.3.3 Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumordicke

Die Daten aller 283 Patienten konnten ausgewertet werden. Von den 61 Patienten mit einer Dicke des Primärtumors von unter oder gleich einem Millimeter trat bei lediglich 2 (3,3%) ein Rezidiv auf, dagegen bei 15 von 123 (12,2%) der Patienten mit einem Primärtumor von 1,01-2,00 mm und bei 23 von 72 (31,9%) der Patienten mit

einem Primärtumor von 2,01-4,00 mm. Von den 27 Patienten mit einem Primärtumor von über 4 mm kam es bei 14 (51,9%) zu einem Rezidiv. Durch univariate Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Dicke des Primärtumors“ und der Variable „Auftreten eines Rezidivs“ nachgewiesen ($p < 0,001$).

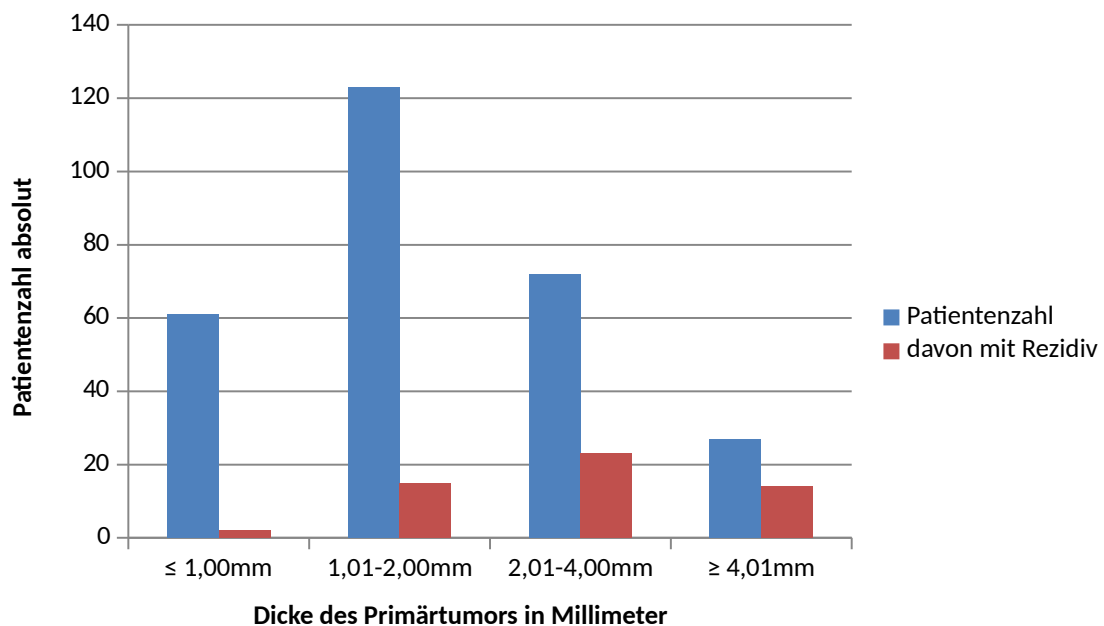


Abbildung 16: Rezidiv in Abhängigkeit von der Dicke des Primärtumors

TD in mm	n gesamt	Rezidiv	
		n Rezidiv	%
≤ 1	61	2	3,3
1,01 - 2,00	123	15	12,2
2,01 - 4,00	72	23	31,9
≥ 4,01	27	14	51,9

Tabelle 12: Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumordicke

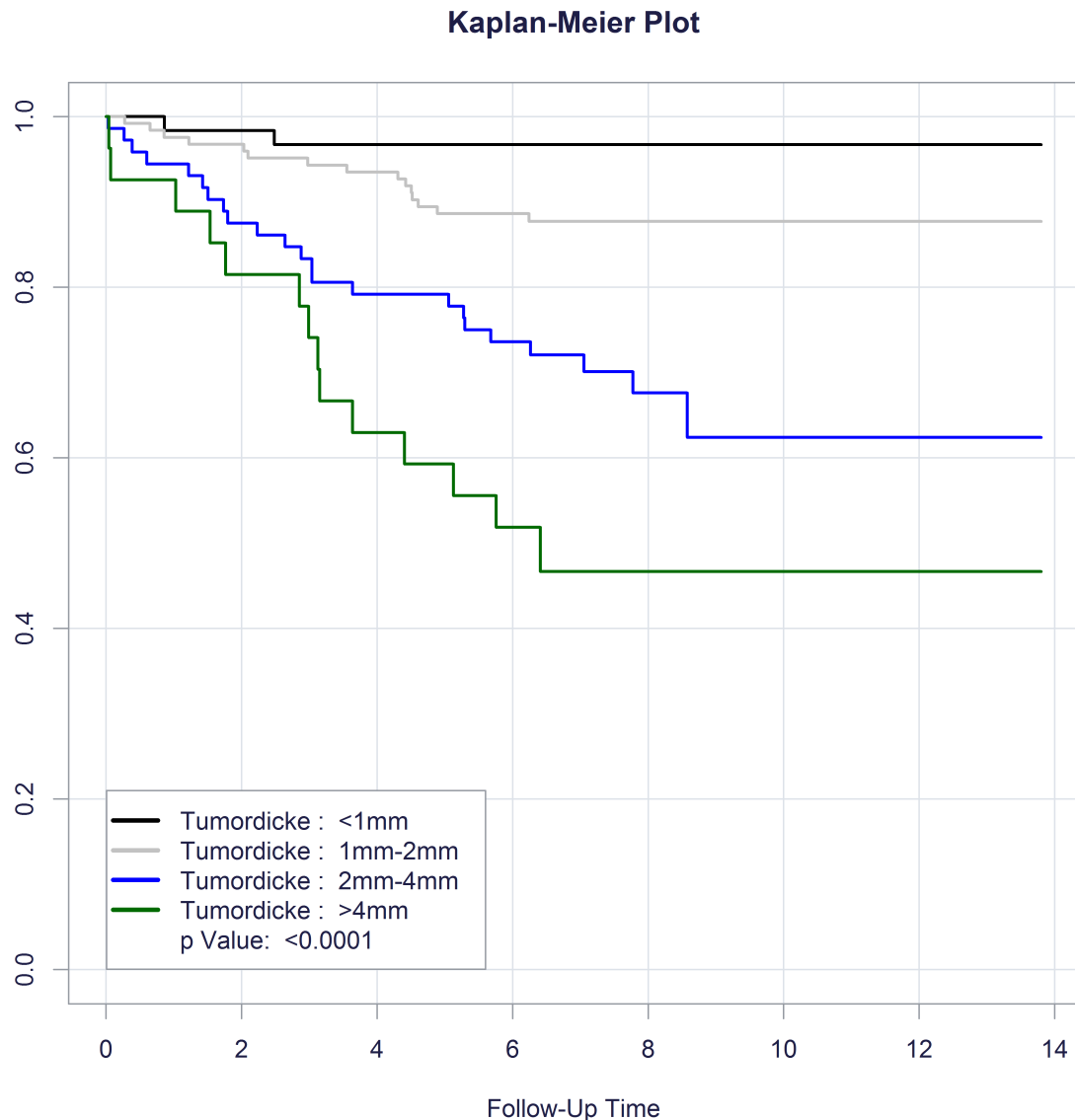


Abbildung 17: Tumorfreies Überleben in Jahren in Abhängigkeit von der Tumordicke

In der Kaplan-Meier Kurve erkennt man eindeutig einen Zusammenhang des rezidivfreien Überlebens mit der Dicke des Primärtumors. Mit zunehmender Dicke des Primärtumors steigt die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs im Nachsorgezeitraum.

3.3.4 Rezidiv in Abhängigkeit vom SLN-Status

Die Daten aller 283 Patienten konnten ausgewertet werden. Bei den 212 Patienten mit einem unauffälligen SLN trat bei 24 Patienten (11,3%) ein Rezidiv auf, bei den 29 Patienten mit einer Mikrometastase (≤ 2 mm) bei 12 (41,4%), bei den 17 Patienten

mit einer Mikrometastase ($> 2 \text{ mm}$) bei 10 (58,8%). Bei den 19 Patienten mit multiplen Mikrometastasen innerhalb des SLN trat bei 5 (26,3%) und bei den 6 Patienten mit kapselüberschreitendem Wachstum der Metastase kam es bei 3 Patienten (50%) zu einem Rezidiv. Durch univariate Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „SLN Status“ und der Variable „Auftreten eines Rezidivs“ nachgewiesen ($p < 0,001$).

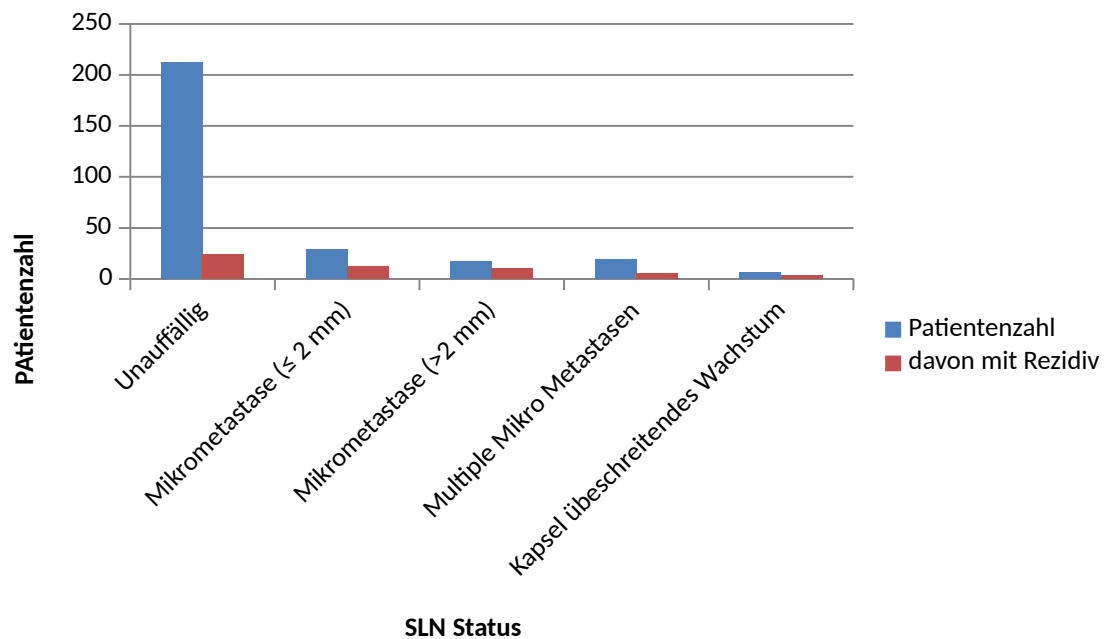


Abbildung 18: Rezidiv in Abhängigkeit vom SLN-Status

SLN Status	n gesamt	Rezidiv	
		n Rezidiv	%
Negativ	212	24	11,3
Mikrometastase ($\leq 2 \text{ mm}$)	29	12	41,4
Multiple Mikrometastasen	19	5	26,3
Mikrometastase ($> 2 \text{ mm}$)	17	10	58,8
Kapselüberschreitung	6	3	50,0

Tabelle 13: Rezidiv in Abhängigkeit vom SLN-Status

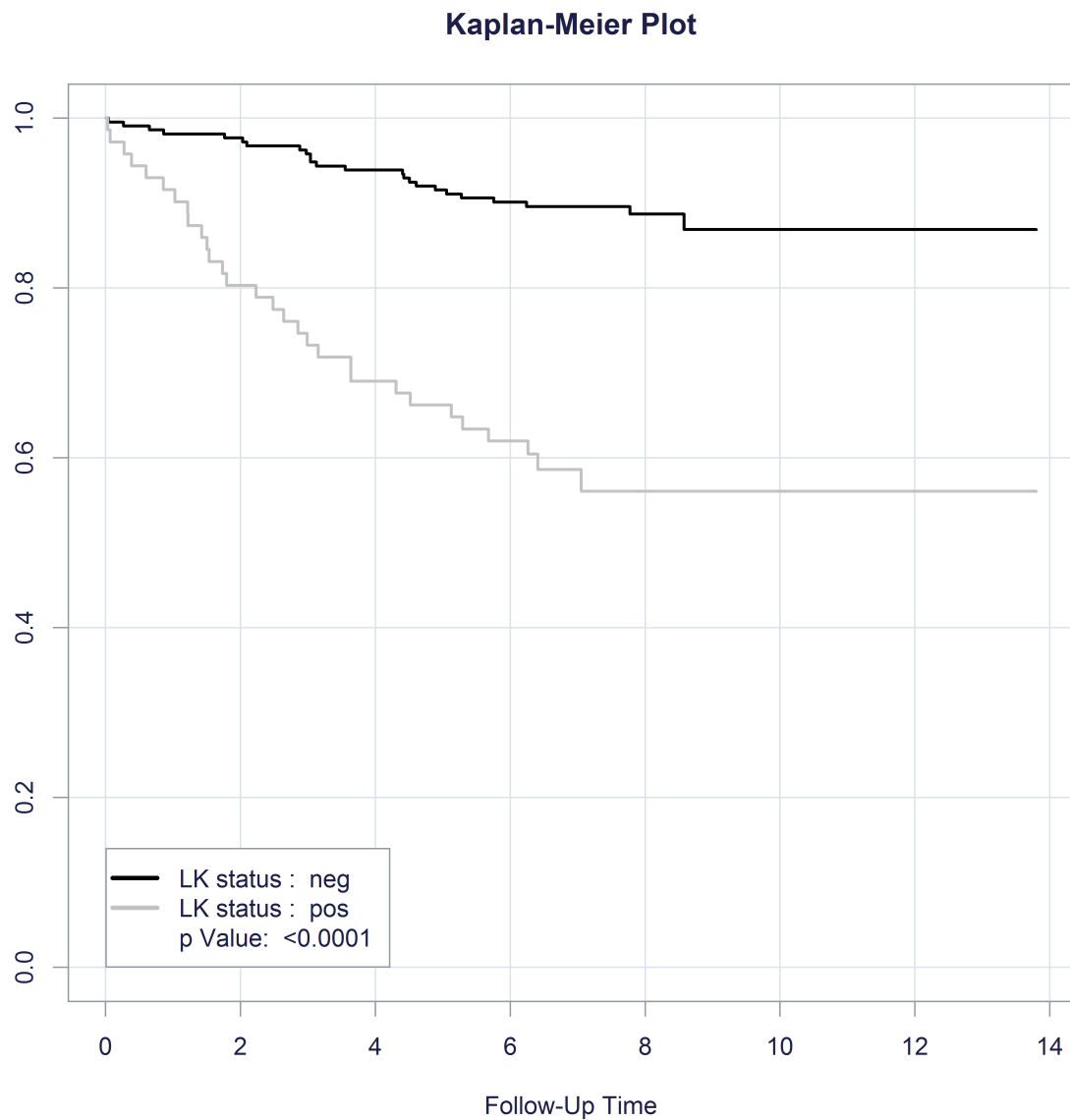


Abbildung 19: Tumorfrees Überleben in Jahren in Abhängigkeit vom SLN Status 1

Unterscheidet man lediglich zwischen Patienten mit einem negativen SLN und einem positiven SLN erkennt man in der Kaplan-Meier Kurve eine signifikant bessere Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens der Patienten mit einem negativen SLN.

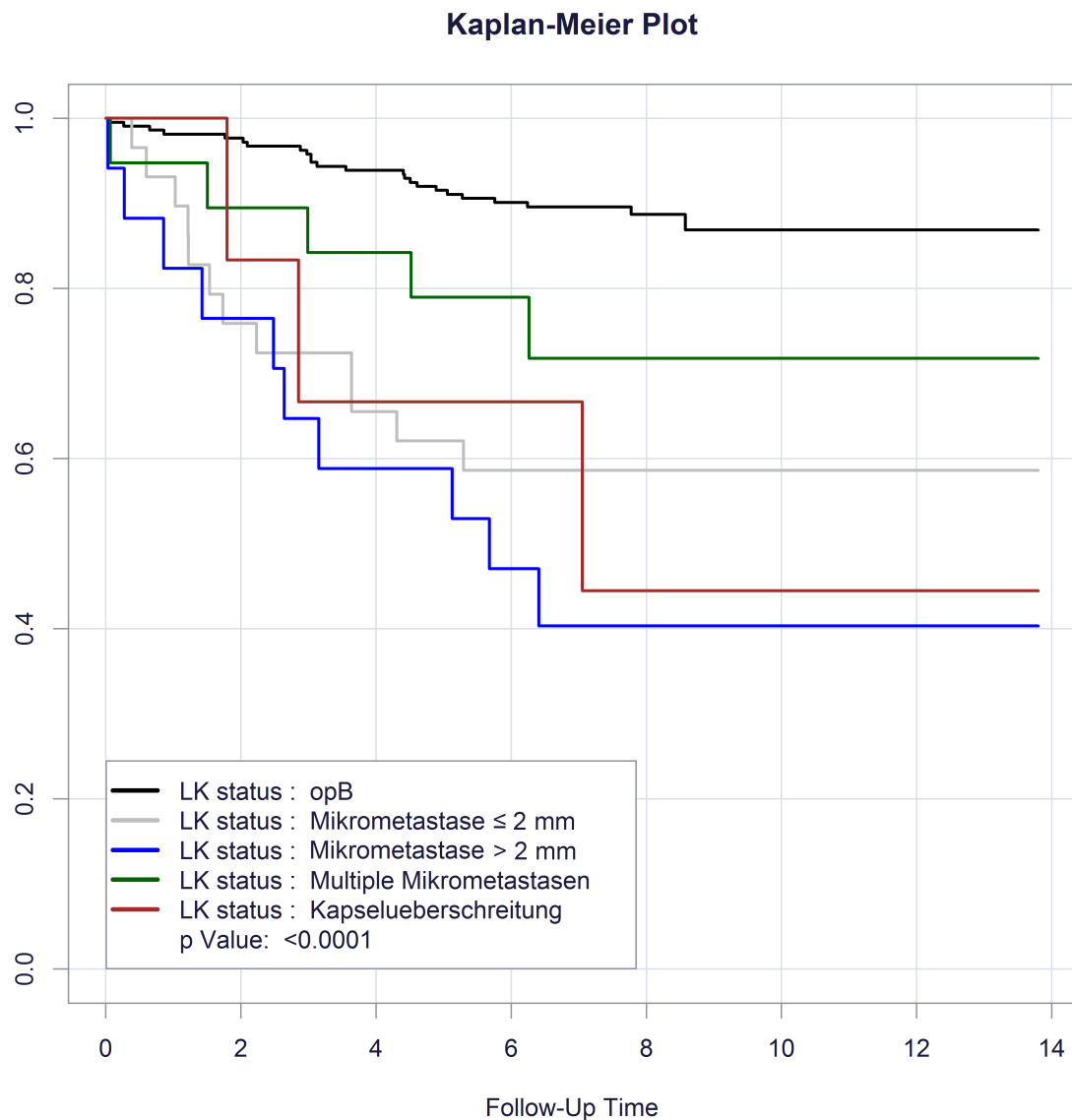


Abbildung 20: Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom SLN Status 2

In der Kaplan-Meier Kurve erkennt man eine signifikant bessere Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit unauffälligem SLN. Auffällig in unseren Daten ist das bessere rezidivfreie Überleben von Patienten mit multiplen Mikrometastasen im Vergleich zu Patienten mit nur einer Mikrometastase. Dies ist möglicherweise jedoch dem kleinen Patientenkollektiv geschuldet.

3.3.5 Rezidiv in Abhängigkeit von der Lokalisation

Die Daten aller 283 Patienten konnten ausgewertet werden. Von den 48 Patienten mit dem Primärtumor im Bereich der oberen Extremität kam es bei 7 Patienten (14,6%) zu einem Rezidiv und bei den 96 Patienten mit einem Primarius an der unteren Extremität bei 16 (16,7%). Von den 132 Patienten mit Primärtumor am Stamm entwickelten 28 (21,2%) ein Rezidiv. Der einzige Patient mit einem Tumor im Kopf/Hals Bereich erlitt ein Rezidiv (100%) und von den 6 Patienten mit einem Tumor an den Akren hatten 3 ein Rezidiv (50%).

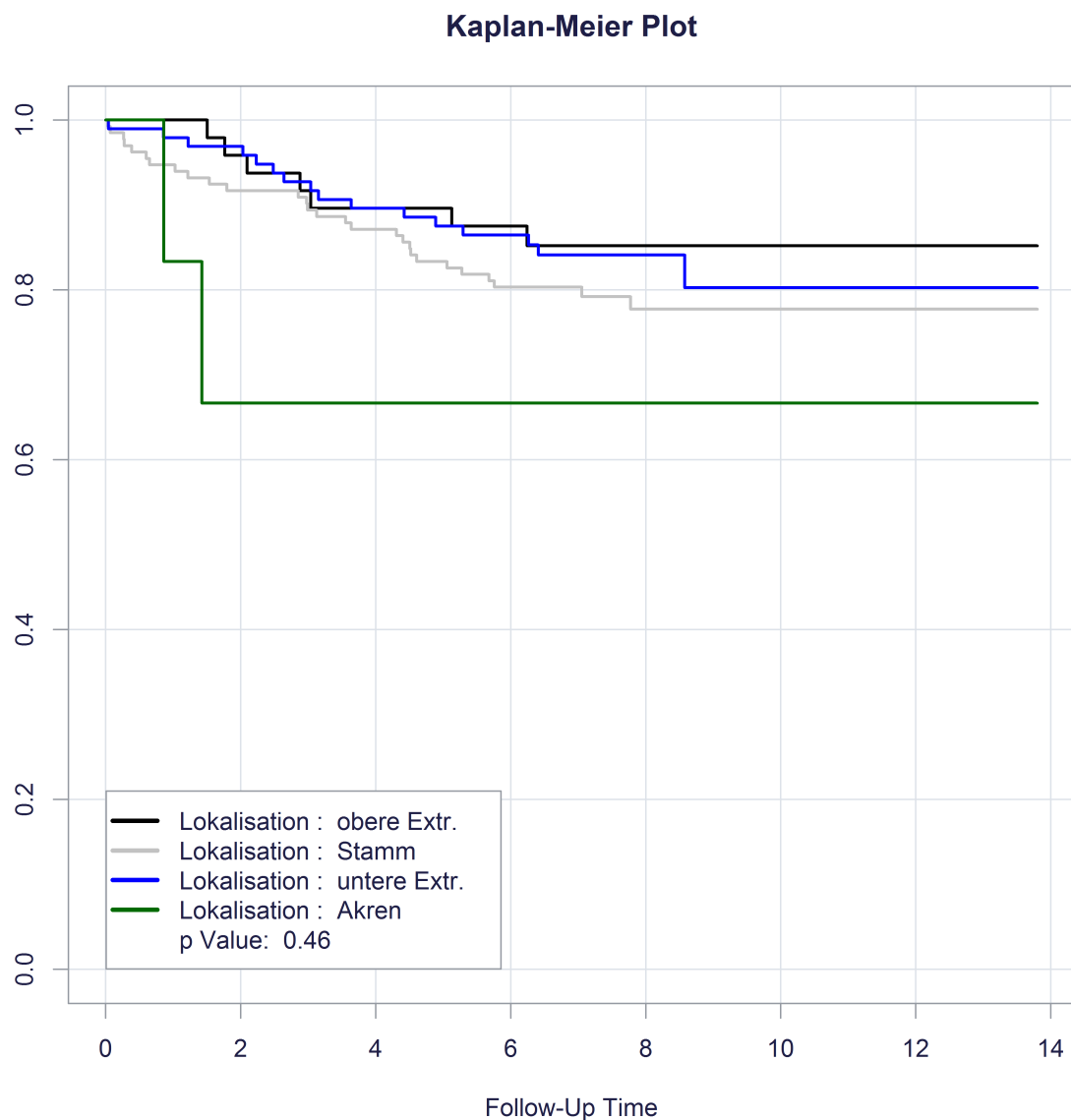


Abbildung 21: Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors

Durch univariate Testverfahren wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „Lokalisation des Primärtumors“ und der Variable „Auftreten eines Rezidivs“ nachgewiesen ($p=0,46$). Auch in der Kaplan-Meier Kurve zeigt sich kein signifikanter Unterschied des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors. Das schlechtere Abschneiden der Patienten mit Melanomen an den Akren ist wegen der niedrigen Patientenzahl nicht sicher aussagekräftig. Bei den anderen Lokalisationen unterscheidet sich das rezidivfreie Überleben nur gering.

3.3.6 Rezidiv in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Von den 283 Patienten war bei 214 der histologische Subtyp des Primärtumors bekannt. Von den 120 Patienten mit einem SSM erlitten 11 (9,2%), von den 69 Patienten mit einem NMM 22 (31,9%), von den 6 Patienten mit einem ALM 2 (33,3%) und von den 19 Patienten mit einem seltenen Subtyp des MM 2 (10,5%) ein Rezidiv innerhalb des Beobachtungszeitraums. Durch univariate Testverfahren wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Merkmalsausprägung „histologischer Subtyp des Primärtumors“ und der Variable „Auftreten eines Rezidivs“ nachgewiesen ($p<0,001$).

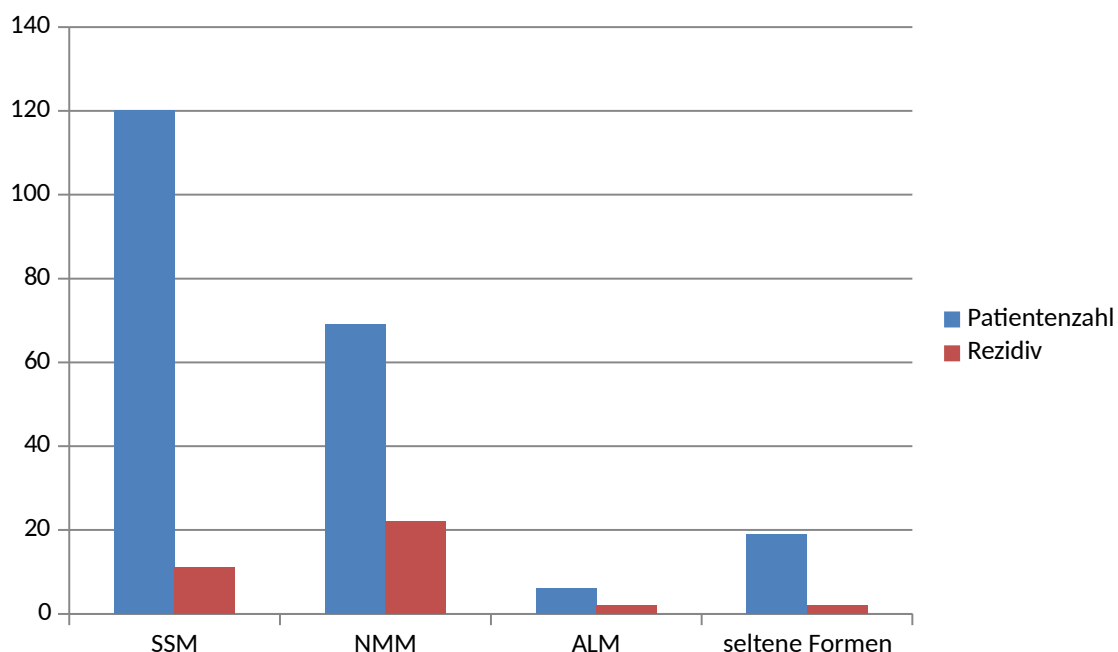


Abbildung 22: Rezidiv in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

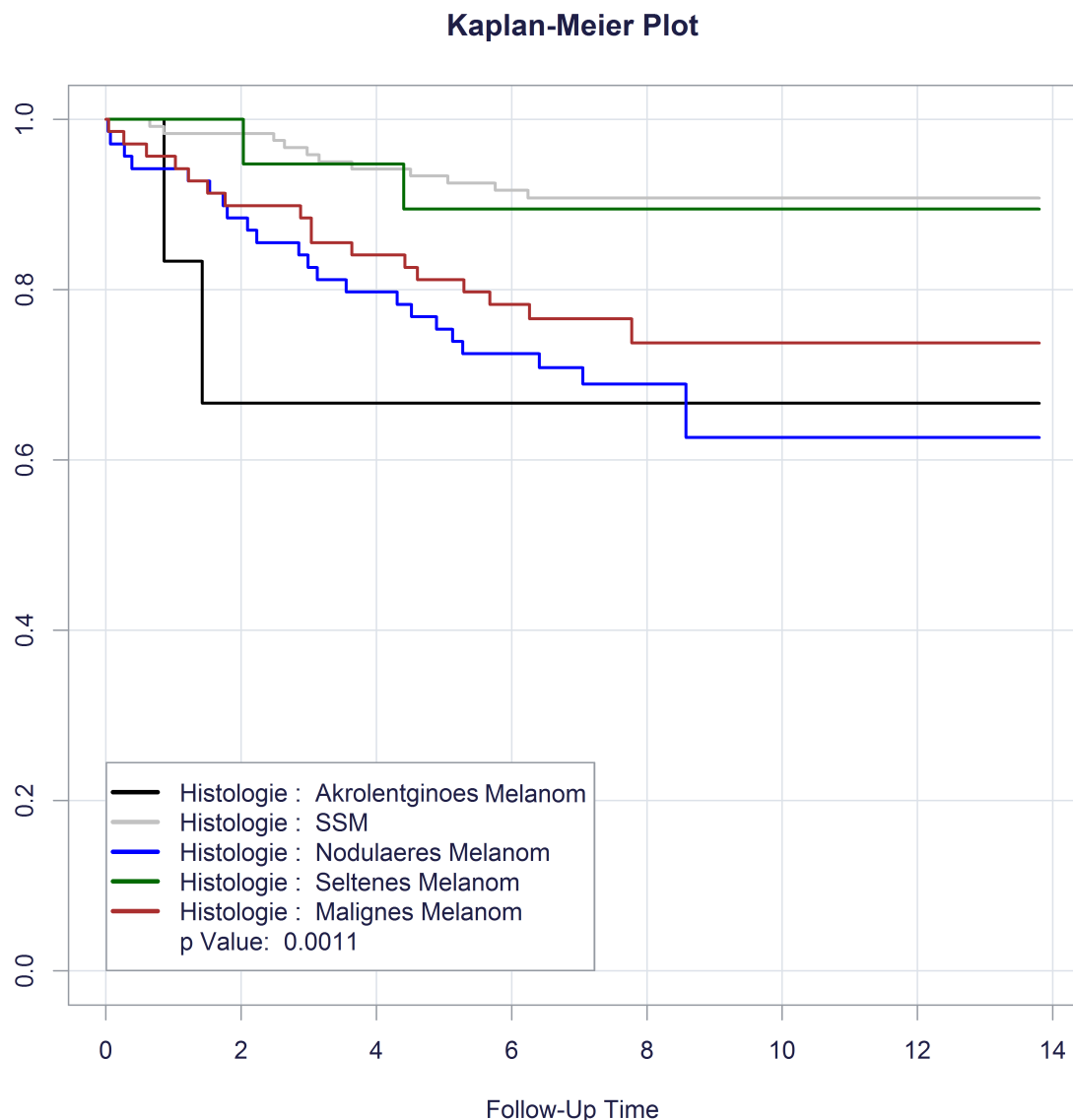


Abbildung 23: Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

In der Kaplan-Meier Kurve erkennt man eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit des tumorfreien Überlebens bei Patienten mit einem SSM oder einer der selteneren Melanomformen im Vergleich zu Patienten mit nodulären Melanomen. Auch hier ist das schlechte Gesamtüberleben der Patienten mit einem akrolentiginösen Melanom aufgrund der geringen Patientenzahl nur eingeschränkt aussagekräftig. Bei den Patienten mit einem „Malignen Melanom“ in dieser Darstellung handelt es sich um Patienten, bei welchen der histologische Subtyp des Primärtumors nicht mehr sicher

ermittelt werden konnte, es handelt sich somit um eine mittlere Gesamtüberlebenskurve unterschiedlicher histologischer Subtypen.

3.4 Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs

Die Zeiten bis zum Auftreten eines Rezidivs variierten erheblich zwischen wenigen Wochen und über 8 Jahren.

Von den 212 Patienten mit einem negativen SLN kam es bei 24 Patienten zu einem Rezidiv, im Durchschnitt dauerte es 12 Monate bis zum Ereignis. Bei den 71 Patienten mit einem positiven SLN kam es bei 30 zu einem Rezidiv, im Durchschnitt dauerte es 6,5 Monate bis zum Ereignis.

Bei der Tumorlast im SLN zeigt sich, dass Patienten mit einer Mikrometastase (≤ 2 mm) ein mittleres rezidivfreies Überleben von 7,2 Jahren hatten und Patienten mit einer Mikrometastase (> 2 mm) von 5,0 Jahren (siehe Tabelle 15).

3.5 Weitere Testverfahren

3.5.1 Patientenalter vs. Tumordicke

In einer multivariaten Analyse fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Merkmalsausprägungen Patientenalter und Tumordicke, wobei eine Tendenz zu dickeren Tumoren bei älteren Patienten in den Zahlen erkennbar ist. ($p=0,301$)

Altersgruppe	Patientenzahl absolut	Tumordicke, Mittelwert im mm	Standard-abweichung	95% KI für den Mittelwert	
				Untergrenze	Obergrenze
<40	49	1,8845	1,50718	1,4516	2,3174
40-50	46	1,8654	1,85197	1,3155	2,4154
50-60	65	2,0331	1,44128	1,6759	2,3902
60-70	94	2,0319	1,39197	1,7468	2,3170
>70	29	2,5848	1,46154	2,0281	3,1408
Gesamt	283	2,0363	1,51532	1,8589	2,2136

Tabelle 14: Patientenalter vs. Tumordicke

	mean disease free survival in years	95 % CI		5 year disease free Survival	P (log- rank- test)
Gesamt	11,670	11,147	12,193	0,852	
Geschlecht (283 Patienten)					0,096
Männlich	9,038	8,498	9,577	0,889	
Weiblich	12,095	11,396	12,794	0,818	
Alter in Jahren (283 Patienten)					0,096
<40	12,653	11,576	13,730	0,939	
41-50	11,867	10,918	12,815	0,913	
51-60	9,380	8,411	10,349	0,785	
61-70	10,757	9,954	11,561	0,84	
>70	8,631	7,292	9,970	0,739	
SLN Status (283 Patienten)					<0,001
opB	12,555	12,073	13,037	0,915	
Mikrometastasen (≤ 2 mm)	7,152	5,607	8,696	0,621	
Mikrometastasen (> 2 mm)	5,024	3,536	6,513	0,588	
multiple Mikrometastasen	6,597	5,513	7,680	0,789	
Kapselüberschreitung	5,879	3,828	7,929	0,667	
Lokalisation (283 Patienten)					0,46
Kopf/Hals	1,736	1,736	1,736	0,0	
Stamm	9,746	8,960	10,533	0,833	
obere Extremität	11,458	10,675	12,242	0,896	
untere Extremität	11,377	10,582	12,172	0,875	
Akren	6,734	3,570	9,898	0,667	
Dicke des Primärtumors (283 Patienten)					<0,001
<1,00 mm	12,495	11,867	13,123	0,967	
1,01-2,00 mm	10,475	10,067	10,883	0,886	
2,01-4,00 mm	9,517	8,389	10,646	0,792	
>4,01 mm	6,371	4,928	7,814	0,593	
Clark-Level des Primärtumors (269 Patienten)					<0,001
Level 2	10,419	10,093	10,745	0,964	
Level 3	10,897	10,290	11,504	0,837	
Level 4	7,279	5,459	9,099	0,8	
Level 5	7,181	5,057	9,305	0,769	
Histologischer Subtyp (214 Patienten)					<0,001
SSM	10,082	9,692	10,471	0,933	
NMM	9,687	8,466	10,909	0,754	
ALM	6,734	3,570	9,898	0,667	
seltene Formen	12,688	11,217	14,158	0,895	

Tabelle 15: Zeit bis zum Rezidiv

3.5.2 Geschlecht vs. Tumordicke

In einer Analyse fand sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Merkmalsausprägungen „Geschlecht des Patienten“ und der Merkmalsausprägung Tumordicke ($p=0,272$), Männer hatten somit im Mittel keine dickeren Tumore als Frauen.

			Tumordicke in mm				Gesamt
			<1 mm	1-2 mm	2-4 mm	>4 mm	
Geschlecht	männlich	Anzahl	30	66	42	10	148
		% innerhalb des Geschlechts	20,3%	44,6%	28,4%	6,8%	100,0%
	weiblich	Anzahl	31	57	30	17	135
		% innerhalb des Geschlechts	23,0%	42,2%	22,2%	12,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	61	123	72	27	283
		% innerhalb des Geschlechts	21,6%	43,5%	25,4%	9,5%	100,0%

Tabelle 16: Geschlecht vs. Tumordicke

4. Diskussion

Die SLN-Biopsie ist beim Melanom heute ein etabliertes Standardverfahren. In der S3 Leitlinie von 2016 wurde diese Methode bei Patienten mit einer Dicke des Primärtumors von ≥ 1 mm und bei fehlendem klinischem Hinweis auf lokoregionale oder Fernmetastasierung empfohlen. In der überarbeiteten Leitlinie von 2018 wurde dieser Wert auf 0,8 mm reduziert. Bei zusätzlichen Risikofaktoren für einen positiven SLN (wie z.B. eine Ulzeration des Primärtumors oder der Nachweis mitotischer Aktivität) sollte eine SLN-Biopsie auch bei dünneren Primärtumoren erfolgen [34]. Diese retrospektive Arbeit hat das Ziel prognostische Faktoren zu definieren, welche die rezidivfreie Überlebenszeit beeinflussen. Auch sollte untersucht werden, ob die Tumorlast innerhalb des SLN eine prognostische Bedeutung besitzt.

Die untersuchten Patienten erhielten im Anschluss an die SLN-Biopsie eine leitliniengerechte Therapie bzw. Nachsorge. 74,9 % der insgesamt 283 Patienten hatten einen negativen SLN-Befund und profitierten somit von der reduzierten operativen Therapie im Sinne einer reduzierten Morbidität und geringeren postoperativen Komplikationen, wie beispielsweise eines Lymphödems. Alle

durchgeführten SLN-Biopsien verliefen nach Standard und leitlinienkonform. Morton et al. konnten für mitteldicke Melanome zeigen, dass Patienten mit einem positiven SLN häufig klinisch inapparente Lymphknotenmetastasen aufweisen und prognostisch von einer zeitnahen, regionären Lymphknotenentfernung profitieren. Als „Mitteldick“ wurden in der Arbeit Melanome zwischen 1,20 mm und 3,5 mm Dicke definiert [90]. Leiter et al. konnten nachweisen, dass Patienten mit Metastasen von <1 mm im SLN nicht von einer kompletten Lymphknotenausräumung profitierten [68]. Trotz negativem SLN trat in unserem Kollektiv bei 24 Patienten (11,3%) im Beobachtungszeitraum ein Progress auf. Daher stellt sich die Frage, ob bei Patienten Risikofaktoren identifiziert werden können, bei welchen sie trotz negativem SLN von einer adjuvanten Therapie profitieren würden. Eine gesonderte Analyse dieser Patienten zeigte, dass diese mit 2,79 mm im Durchschnitt eine etwas erhöhte Dicke des Primärtumors aufwiesen, in den restlichen Parametern (Geschlecht, Patientenalter, Verteilung der Tumore, histologischer Subtyp und Clark-Level) zeigten sich keine Unterschiede.

In der Auswertung stellten wir fest, dass Geschlecht, Patientenalter, Tumordicke, Clark-Level, SLN-Befund sowie der histologische Subtyp des Primärtumors einen Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit haben. Diese Faktoren wurden bereits in einer großen Studie von Kunte et al. an 1049 Patientin identifiziert [56] und konnten in dieser Arbeit nochmals bestätigt werden.

4.1 Geschlecht

Bei Frauen und Männern zeigte sich ein Trend beim rezidivfreien Überleben, wobei Frauen eine bessere Prognose hatten. Dies deckt sich mit der Studie von Crocetti et al., welche zeigte, dass Frauen ein um 34% geringeres Risiko haben, an einem Melanom zu versterben [91]. Es sind verschiedene Erklärungsansätze hierfür zu diskutieren. Man könnte annehmen, dass Männer bei suspekten Hautveränderungen später einen Arzt aufsuchen. Doch die durchschnittliche Tumordicke war in dieser Untersuchung bei beiden Gruppen nahezu identisch (2,01 mm bei Männern versus 2,07 mm bei Frauen). Nach den Zahlen des Zentrums für Registerdaten am Robert-Koch-Institut von 2010 gingen Frauen nicht häufiger zur Hautkrebsvorsorge als Männer [92]. Somit scheiden sowohl die Tumordicke als auch die Inanspruchnahme der Hautkrebsvorsorge als mögliche Erklärungen aus.

Ein anderer Erklärungsansatz könnte eine unterschiedliche Lokalisation des Melanoms sein. Melanome sitzen bei Männern vermehrt am Stamm, bei Frauen an den Beinen [93]. Voinea et al. konnten jedoch zeigen, dass die Lokalisation des Primärtumors keinen Einfluss auf die Prognose zu haben scheint [94]. Auch in dieser Arbeit fand sich kein signifikanter Unterschied der Prognose vom Melanomen aufgrund ihrer Primärlokalisation.

Auch endokrine Faktoren könnten eine Rolle bei den Unterschieden im Krankheitsverlauf von Mann und Frau spielen, da das Melanom als hormonsensitiver Tumor angesehen werden kann (Driscoll et al.) [27,95]. Marzagalli et al. konnten nachweisen, dass es durch eine Aktivierung von Östrogen- β Rezeptoren zu einer Verringerung der Zellproliferation in Melanomen kommt. Nach einer Identifikation von entsprechenden Rezeptoren im Tumorgewebe wurde auch eine Therapie mit einem Östrogen- β -Agonisten überlegt [96]. Dagegen beschreiben Ribeiro et al. einen positiven Effekt einer antiöstrogenen Therapie (wie z.B. Tamoxifen) bei einer Subpopulation von Patienten mit einem Melanom mit einer Östrogen α Rezeptor Expression [97].

4.2 Alter

In unserem Patientenkollektiv fand sich Trend zwischen Patientenalter und der Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv zu entwickeln, wobei mit steigendem Lebensalter das Risiko für ein Rezidiv stieg. Dies deckt sich auch mit dem Ergebnis der Studien von Balch et al., Sinnamon et al. und Kretschmer et al. welche zeigten, dass jüngere Patienten zwar häufiger aggressivere Melanome (z.B. mit der Merkmalsausprägung Ulzeration) mit einer höheren Rate an positiven SLN hatten, diese aber dennoch eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen als ältere Patienten. Ältere Patienten hatten jeweils ein höheres Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv als auch für Lymphknoten-Metastasen. In der Untersuchung von Nagarajan et al. zeigte sich, dass bei Patienten über 56 Jahren die rezidivfreie Überlebenszeit sank. Nach der Studie von Sinnamon et al. war das Risiko für einen positiven SLN bei älteren Patienten mit dünnem Melanom signifikant geringer als bei jüngeren Patienten. Während in der Studie von Sinnamon et al. bei 5,6% der Patienten unter 40 Jahren und einer Tumordicke zwischen 0,5 und 0,75 mm ein positiver Lymphknoten gefunden wurde, war dies nur bei 3,9% der Patienten über 65 Jahren und einer

Tumordicke $\geq 0,75$ mm der Fall. Die Autoren schlossen daraus, dass die Indikation zur SLN-Biopsie bei jüngeren Patienten zu restriktiv ist und bei älteren Patienten zu locker. Sie empfehlen daher das Alter der Patienten in die Indikation zur SLN Biopsie mit einzubeziehen [61,62,98-100].

Für die schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit älterer Patienten gibt es unterschiedliche Erklärungsansätze.

Balch et. al. beschreiben, dass sowohl die Tumordicke als auch die Rate an Ulzerationen mit dem Lebensalter zunehmen [98]. Sahin et. al. bestätigten die Korrelation zwischen Patientenalter und Tumordicke [101]. Auch in unserem Patientenkollektiv zeigte sich eine Tendenz, dass die Tumordicke bei älteren Patienten zunahm, wobei die Ergebnisse jedoch nicht signifikant waren.

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die Abnahme der Immunabwehr und des lymphatischen Flusses im fortgeschrittenen Alter [98].

Eine mögliche Erklärung für die schlechtere Prognose wäre auch, dass bei Patienten mit einem höheren Alter aufgrund von begleitenden Komorbiditäten auf eine evtl. indizierte Therapie verzichtet werden musste [102].

4.3 Tumordicke

Die Tumordicke nach Breslow zeigte eine hochsignifikante Assoziation für das Auftreten eines Rezidivs von $p < 0,001$. Patienten mit dickeren Tumoren wiesen trotz einer R0-Resektion mit entsprechendem Sicherheitsabstand eine höhere Rezidivrate auf. In der AJCC-Validierungsstudie erwies sich die Tumordicke als der Parameter mit der höchsten Vorhersagekraft [103]. Bello et al. zeigten in einer Studie an 147 Patienten mit einer Tumordicke über 4 mm, dass diese mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von positiven SLN und mit einer geringeren Gesamtüberlebensrate einherging [104]. Nagarajan et al. konnten auch beim Melanom der Vulva zeigen, dass mit höherer Dicke des Primärtumors die rezidivfreie Überlebenszeit sank [100].

Die Tumordicke korreliert nicht nur mit dem Überleben, sondern auch mit dem Fortschreiten der Erkrankung wie dem Auftreten von Lokalrezidiven, Transitmetastasen, Satellitenmetastasen und der Entwicklung lokoregionärer Lymphknoten-Metastasen [105]. Dafür werden verschiedene Erklärungen diskutiert.

Einige eher mechanistische Erklärungen für die schlechtere Prognose von dickeren Tumoren leiten sich aus der höheren Tumormasse und der damit verbundenen höheren Zahl an Tumorzellen ab. Daraus könnte ein höheres Risiko resultieren, dass Zellen metastasieren. Dickere Tumoren haben entweder eine längere Wachstumsphase mit einer längeren Zeitspanne für Metastasierung oder wachsen aggressiver mit einer höheren Proliferationsrate und einem höheren Metastasierungsrisiko.

Eine weitere Erklärung hierfür wäre eine bereits stattgefundene, unentdeckte Haemangio- und/oder Lymphangioinvasion bei höherer Tumordicke. Die Bedeutung der Angiogenese bei der Progression des Melanoms durch eine vermehrte Expression des VEGF (vascular endothelial growth factor) wurde unter anderen durch Rajabi et al. beschrieben [106]. VEGF im Serum ist bei Patienten mit Melanom signifikant höher als bei gesunden Patienten und korreliert zudem mit der Tumordicke [107,108]. Gallego et al. konnten nachweisen, dass bei Melanomen mit einer höheren Tumordicke der VEGF vermehrt exprimiert wurde und sich somit um das Melanom ein dichteres Netzwerk von Gefäßen bildete [109].

Ganz aktuell müssen diese eher mechanistischen Erklärungen durch neuere Untersuchungen ergänzt werden. Diese belegen, dass eine Aussaat von Tumorzellen schon sehr früh bei noch dünnen Tumoren erfolgen kann und dass sich die ausgestreuten Tumorzellen molekulargenetisch von den Zellen des Primärtumors unterscheiden und dass diese früh abgegangenen Zellen häufiger zu einer Metastase wachsen. Hosseini et al. beschrieben dies für das Mammakarzinom, Werner-Klein et al. konnten dies auch für das Melanom nachweisen [110,111]. Diese Daten erklären auch, warum bei Patienten mit sehr dünnen Primärtumoren bereits positive SLN gefunden werden können.

4.4 Clark-Level

Je tiefer die Melanome gemäß der Klassifikation nach Clark in das Hautniveau eindringen, umso geringer war die Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben. Dies zeigen sowohl diese Arbeit als auch die Daten von Kunte et al. [56] Die Eindringtiefe nach Clark wurde in diversen Studien als prognostischer Faktor identifiziert [56,112-114], sie verliert jedoch zunehmend an Bedeutung zu Gunsten der Tumordicke nach Breslow [34]. Relevanz besitzt die Eindringtiefe noch bei

Melanomen mit einer Tumordicke von unter 1 mm, da in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass bei dünnen Tumoren mit einem Clark-Level >3 ein signifikant höheres Rezidivrisiko bestand [103,115,116].

4.5 Positiver Sentinel-Lymphknotenbefund

Ein positiver Sentinel-Lymphknotenbefund geht mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs, einem kürzeren rezidivfreien Überleben sowie einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einher. Patienten mit Mikrometastasen (≤ 2 mm) im SLN haben eine höhere Überlebensrate als Patienten mit Mikrometastasen (> 2 mm) und diese wiederum eine bessere Prognose als Patienten mit einem Kapsel überschreitenden Wachstum. Im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens und der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit einer einzelnen oder multiplen Mikrometastasen. Dies kann aber dem kleinen Patientenkollektiv geschuldet sein. Mit den modernen Methoden der Gentechnologie wird es in Zukunft aber möglicherweise gelingen, die Tumoren molekulargenetisch so zu klassifizieren, dass auch solche Beobachtungen erklärt werden können.

Derzeit liegt noch keine einheitliche Klassifikation für die SLN mit Nachweis von Melanomzellen vor. Viele Arbeiten berufen sich auf die Starz-Klassifikation oder die Einteilung nach Carlson et. al. (so wie in dieser Arbeit) [89,117].

Es konnten auch noch weitere statistisch unabhängige histologische Parameter der Lymphknotenmetastase identifiziert werden, welche eine signifikante prognostische Relevanz besitzen. Dazu zählen die Länge des größten Melanomzellkonglomerates (Grenzwert 0,1 mm), die maximale Eindringtiefe von Melanomzellen in das Lymphknotenparenchym ausgehend von der Lymphknotenkapsel, die Infiltration der Lymphknotenkapsel (vorhanden/nicht vorhanden), die Lymphangiosis, d. h. die Ansammlung von Tumorzellen in Lymphgefäßen außerhalb des Wächterlymphknotens und die Lokalisation der Melanomzellen im Lymphknoten, z. B. subkapsulär versus parenchymal [34,71].

Im vorliegenden Patientenkollektiv fand sich ein signifikanter Unterschied bezüglich des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit negativem SLN im Vergleich zu Patienten mit Mikrometastasen innerhalb des SLN. Hierbei zeigen sich vergleichbare

Ergebnisse zu der Arbeit von Kunte et al. [56], wobei in beiden Arbeiten die Definition von Mikrometastasen (≤ 2 mm) nach Carlson et al. verwendet wurde. In einer Arbeit von Starz et al. zeigte sich dagegen kein Unterschied im Überleben von Patienten mit Metastasen innerhalb des SLN $\leq 1,00$ mm zu Patienten mit tumorfreien Lymphknoten [117]. Leiter et al. zeigten, dass eine komplette LK-Ausräumung bei positivem Sentinelbefall unter 1 mm Eindringtiefe keinen prognostischen Vorteil erbrachte [68]. Eine einheitliche Definition von Mikrometastasen wäre für eine neuere Stratifizierung der Melanompatienten vorteilhaft.

4.6 Histologischer Subtyp

Patienten mit nodulärem Melanom hatten signifikant häufiger einen positiven SLN-Befund als Patienten mit superfiziell spreitendem Melanom oder einem akrolentiginösen Melanom. Auffällig war jedoch in unserem Patientenkollektiv, dass die Patienten mit einem NMM mit 2,91 mm im Durchschnitt eine wesentlich höhere Dicke des Primärtumors aufwiesen als Patienten mit einem SSM (von 1,40 mm) oder einem ALM (von 1,65 mm). Die seltenen Formen hatten eine durchschnittliche Tumordicke von 2,30 mm. Dies ist erklärbar durch das frühzeitige Tiefenwachstum des NMM. Daher lässt diese Auswertung keine sicheren Rückschlüsse zu, ob die höhere Rate an positiven SLN beim NMM und bei den seltenen Formen des Melanoms an einer höheren Aggressivität der Tumore liegt oder der höheren Tumordicke geschuldet war. In der Arbeit von Kunte et al. fand sich bei Melanomen von ≤ 1 mm eine höhere Rate von positiven SLN beim NMM. Es fand sich jedoch keine Angabe über die mittlere Tumordicke der histologischen Melanomsubtypen in deren Patientenkollektiv [56]. Corrigan et al. zeigten, dass das NMM auch bei Patienten mit einer ähnlichen mittleren Tumordicke im Vergleich zum SSM vermehrt zu Rezidiven neigt [118].

5. Zusammenfassung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, Risikofaktoren für den Nachweis von Melanommetastasen in Sentinel-Lymphknoten (SLN) im Krankengut der Dermatologischen Klinik des Klinikums Schwabing darzustellen.

Gleichzeitig interessierte als Maßnahme der Qualitätssicherung, ob die Rate der positiv gefunden SLN mit den Daten aus der Literatur übereinstimmt. Weiterhin wurde der univariate Zusammenhang zwischen klinischen und histologischen Kriterien und der erkrankungsfreien Zeit nach der Operation analysiert.

Vom März 2000 bis Dezember 2007 wurde an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Umweltmedizin am Städtischen Klinikum München bei 289 Patienten eine SLN-Biopsie durchgeführt. Bei sechs Patienten lagen unvollständige Nachsorgedaten vor, so dass 283 in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Bei 71 (25,1%) Patienten wurde eine Metastasierung des Melanoms in den entfernten SLN gefunden. Im Verlauf der Nachsorge fand sich bei 54 Patienten ein Rezidiv des Melanoms, 39 Patienten sind daran verstorben. Die mediane Follow-up Zeit für die Patientengruppe lag bei 11,6 Jahren.

Als wichtigstes Ergebnis fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem positiven Sentinel-Lymphknoten und dem rezidivfreien Überleben ($p < 0,0001$). Bei den 212 Patienten mit einem unauffälligen SLN trat bei 24 Patienten (11,3%) ein Rezidiv auf, bei den 29 Patienten mit einer Mikrometastase (≤ 2 mm) bei 12 (41,4%), bei den 17 Patienten mit einer Mikrometastase (> 2 mm) bei 10 (58,8%) und bei den 19 Patienten mit multiplen Mikrometastasen innerhalb des SLN bei 5 (26,3%). Bei den 6 Patienten mit kapselüberschreitendem Wachstum der Metastase kam es bei 3 Patienten (50%) zu einem Rezidiv. Mit zunehmender Tumorlast im SLN nahm das rezidivfreie Überleben ab ($p < 0,001$).

In unseren Daten ergaben sich ein Trend für eine kürzere rezidivfreie Zeit und eine höhere Rezidivrate für Männer im Vergleich zu Frauen. Im Beobachtungszeitraum trat bei 23,0% der männlichen Patienten und bei 14,8% der Patientinnen ein Rezidiv auf, wobei sich bei den Parametern des Primärtumors (Tumordicke, SLN Status etc.) keine wesentlichen Unterschiede zeigten.

Mit fortschreitendem Alter des Patienten bei Erstdiagnose erhöhte sich das Rezidivrisiko ($p < 0,096$). Bei den Patienten unter 40 Jahren trat in 8,1% der Fälle und bei den Patienten über 71 Jahren in 27,6% der Fälle ein Rezidiv auf.

Je tiefer die Melanome gemäß der Klassifikation nach Clark in das Hautniveau eindringen, umso geringer war die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens ($p < 0,001$).

Die Tumordicke nach Breslow zeigte eine signifikante Assoziation mit dem Nachweis eines Rezidivs ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit einer Tumordicke von unter 1mm trat in 3,3%, bei Patienten mit einer Tumordicke von 1,01-2,00mm in 12,2%, bei Patienten mit einer Tumordicke von 2,01-4,00mm in 31,9% und bei Patienten mit einem Primärtumor von über 4mm in 51,9% der Fälle ein Rezidiv auf.

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem histologischen Subtyp des Primärtumors und dem Auftreten eines Rezidivs ($p < 0,001$). Von den Patienten mit nodulärem Melanom hatten 31,9% ein Rezidiv und somit signifikant häufiger als Patienten mit superfiziell spreitendem Melanom (9,2%). Patienten mit einem NMM hatten mit 2,91 mm im Durchschnitt eine wesentlich höhere Dicke des Primärtumors als mit einem SSM (1,40 mm).

Die hier vorgelegten Daten sind in guter Übereinstimmung mit der Literatur und zeigen, dass die Versorgung der Patienten an der Dermatologischen Klinik des Klinikums Schwabing dem internationalen Standard entsprach. Aufgrund der Daten anderer Arbeitsgruppen wird schon seit längerem bei Vorliegen von SLN-Metastasen mit einer Eindringtiefe kleiner als 1 mm auf eine nachfolgende komplette Lymphadenektomie verzichtet und immer mehr wird diese operative Maßnahme auch nicht mehr bei einer tieferen Invasion im Lymphknoten durchgeführt. Die SLN-Biopsie erlaubt beim malignen Melanom eine präzisere Einschätzung des rezidivfreien Überlebens und heute ist die SLN-Beteiligung zur Grundlage für die Entscheidung für eine weitere adjuvante Therapie mit Checkpoint- oder Tyrosinkinaseinhibitoren geworden.

6. Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1: Subtypen kutaner Melanome im deutschsprachigen Raum	S. 4
Tabelle 2: Invasionslevel nach Clark	S. 9
Tabelle 3: Tumordicke nach Breslow	S. 10
Tabelle 4: TNM Klassifikation des Melanoms nach UICC 2010	S. 11
Tabelle 5: AJCC Stadien	S. 12
Tabelle 6: Klinische Differentialdiagnose Melanome	S. 13
Tabelle 7: Ausbreitungsdiagnostik in Abhängigkeit des Tumorstadiums	S. 18
Tabelle 8: Nachsorgeschemata mit empfohlenen Untersuchungen laut Empfehlungen der AWMF 2016	S. 26
Tabelle 9: Metastatischer Befall der SLN	S. 34
Tabelle 10: Klinisch pathologische Merkmale des Patientenkollektivs	S. 35
Tabelle 11: Positive SLN nach Altersgruppen	S. 36
Tabelle 12: Rezidiv in Abhängigkeit von der Tumordicke	S. 46
Tabelle 13: Rezidiv in Abhängigkeit vom SLN-Status	S. 48
Tabelle 14: Patientenalter vs. Tumordicke	S. 54
Tabelle 15: Zeit bis zum Rezidiv	S. 55
Tabelle 16: Geschlecht vs. Tumordicke	S. 56
Abbildung 1: Altersverteilung der Patienten	S. 31
Abbildung 2: Tumordicke im Patientenkollektiv	S. 31
Abbildung 3: Eindringtiefe nach Clark	S. 32
Abbildung 4: Lokalisation der Melanome	S. 33
Abbildung 5: Histologischer Subtyp	S. 34
Abbildung 6: Positive SLN nach Altersgruppen	S. 36
Abbildung 7: Positive SLN in Abhängigkeit von der Tumordicke	S. 37
Abbildung 8: Mittelwert der Tumordicke in Relation zum SLN-Status	S. 38
Abbildung 9: Positive SLN in Relation zum Clark-Level	S. 39
Abbildung 10: Positive SLN und Lokalisation	S. 40
Abbildung 11: Positive SLN und histologischer Subtyp	S. 41
Abbildung 12: Dicke des Primärtumors und histologischer Subtyp	S. 41
Abbildung 13: Tumorfrees Überleben in Abhängigkeit vom Geschlecht	S. 43
Abbildung 14: Rezidiv in Abhängigkeit vom Patientenalter	S. 44

Abbildung 15: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter	S. 45
Abbildung 16: Rezidiv in Abhängigkeit von der Dicke des Primärtumors	S. 46
Abbildung 17: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Tumordicke	S. 47
Abbildung 18: Rezidiv in Abhängigkeit vom SLN-Status	S. 48
Abbildung 19: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom SLN-Status 1	S. 49
Abbildung 20: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom SLN-Status 2	S. 50
Abbildung 21: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors	S. 51
Abbildung 22: Rezidiv in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp	S. 52
Abbildung 23: Tumorfreies Überleben in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp	S. 53

7. Abkürzungen

ALM:	Akrolentiginöses Melanom
CT:	Computertomographie
DTIC:	Dacarbazin
ECT	Elektrochemotherapie
INF α :	Interferon α
IL-2:	Interleukin-2
LAD:	Lymphadenektomie
LMM:	Lentigo-Maligna-Melanom
MM:	Malignes Melanom
MRT:	Magnet-Resonanz-Tomographie
NMM:	Noduläres malignes Melanom
PET:	Positronen-Emissions-Tomographie
SLN:	Sentinel Lymph Node
SSM:	Superfiziell spreitendes Melanom
UV:	Ultraviolett
VEGF:	vascular endothelial growth factor

8. Literatur

- 1 Roesch A, Berking C: Melanom; in Plewig G, Landthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T (eds): Braun-Falcos Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Springer Verlag, 2012, pp 1710-1726.
- 2 Olazagasti Lourido JM, Ma JE, Lohse CM, Brewer JD: Increasing incidence of melanoma in the elderly: An epidemiological study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2016;91:1555-1562.
- 3 Garbe C, Blum A: Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001;14:280-290.
- 4 Garbe C, Leiter U: Melanoma epidemiology and trends. Clin Dermatol 2009;27:3-9.
- 5 Soong SJ, Weiss H: Predicting outcome in patients with localized melanoma. Quality Medical Publishing Inc., 1998.
- 6 Katalinic A, Kunze U, Schäfer T: Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: Incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). Br J Dermatol 2003;149:1200-1206.
- 7 Caspritz S, Christ M, Ernst A, Folkerts J, Hansmann J, Klein S, Kranzhöfer K, Kunz B, Mansgold K, Penzkofer A, Tremel KW-R, S. , Wittenberg K: Krebs in Deutschland für 2014/2015. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV (Hrsg) 2017;11. Ausgabe:60-63.
- 8 Risch N, Sherman S: Genetic analysis workshop 7: Summary of the melanoma workshop. Cytogenet Cell Genet 1992;59:148-158.
- 9 Gruber F, Kastelan M, Brajac I, Saftic M, Peharda V, Cabrijan L, Stanic Zgombic Z, Simoncic E: Molecular and genetic mechanisms in melanoma. Coll Antropol 2008;32 Suppl 2:147-152.
- 10 Goppner D, Leverkus M: Prognostic parameters for the primary care of melanoma patients: What is really risky in melanoma? J Skin Cancer;2011:521947.
- 11 Goldstein AM, Tucker MA: Genetic epidemiology of cutaneous melanoma: A global perspective. Arch Dermatol 2001;137:1493-1496.
- 12 Greene MH, Goldin LR, Clark WH, Jr., Lovrien E, Kraemer KH, Tucker MA, Elder DE, Fraser MC, Rowe S: Familial cutaneous malignant melanoma: Autosomal dominant trait possibly linked to the rh locus. Proc Natl Acad Sci U S A 1983;80:6071-6075.
- 13 Garbe C, Buttner P, Weiss J, Soyer HP, Stocker U, Kruger S, Roser M, Weckbecker J, Panizzon R, Bahmer F, et al.: Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: Multicenter case-control study

of the central malignant melanoma registry of the German dermatological society. *J Invest Dermatol* 1994;102:695-699.

14 Titus-Ernstoff L, Barnhill RL, Duray PH, Ernstoff MS, Kirkwood JM: Dysplastic nevi in relation to superficial spreading melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:99-101.

15 Stolz W, Schmoeckel C, Landthaler M, Braun-Falco O: Association of early malignant melanoma with nevocytic nevi. *Cancer* 1989;63:550-555.

16 Green AC, Wallingford SC, McBride P: Childhood exposure to ultraviolet radiation and harmful skin effects: epidemiological evidence. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107:349-355.

17 Nielsen K, Masback A, Olsson H, Ingvar C: A prospective, population-based study of 40,000 women regarding host factors, uv exposure and sunbed use in relation to risk and anatomic site of cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2011;131:706-715.

18 Unger C, Voigt H: Tumoren der Haut; in Pfeifer B, Preiß J, Unger C (eds): *Onkologie integrativ*, Urban und Fischer, 2006, vol 1, pp 570-581.

19 Autier P, Dore JF: Influence of sun exposures during childhood and during adulthood on melanoma risk. Epimel and eortc melanoma cooperative group. European organisation for research and treatment of cancer. *Int J Cancer* 1998;77:533-537.

20 Gandini S, Autier P, Boniol M: Reviews on sun exposure and artificial light and melanoma. *Prog Biophys Mol Biol* 2011;107:362-366.

21 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353:2135-2147.

22 Garbe C: *Therapiekonzepte Onkologie*; in Seeber S SJ (ed): *Therapiekonzepte onkologie*, 2003

23 Perniciaro C: Dermatopathologic variants of malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 1997;72:273-279.

24 Clark WH, Jr., Elder DE, Van Horn M: The biologic forms of malignant melanoma. *Hum Pathol* 1986;17:443-450.

25 Clark WH, Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res* 1969;29:705-727.

26 Salvini C, Scarfi F, Fabroni C, Taviti F: Melanoma and pregnancy. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venerologia* 2017;152:274-285.

27 Driscoll MS, Martires K, Bieber AK, Pomeranz MK, Grant-Kels JM, Stein JA: Pregnancy and melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:669-678.

- 28 Tellez A, Rueda S, Conic RZ, Powers K, Galdyn I, Mesinkovska NA, Gastman B: Risk factors and outcomes of cutaneous melanoma in women less than 50 years of age. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:731-738.
- 29 Leiter U, Meier F, Schittek B, Garbe C: The natural course of cutaneous melanoma. *J Surg Oncol* 2004;86:172-178.
- 30 Meier F, Will S, Ellwanger U, Schlagenhauß B, Schittek B, Rassner G, Garbe C: Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2002;147:62-70.
- 31 Kretschmer L: Metastasen Chirurgie; in Szeimes R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (eds): *Tumore der Haut*, Thieme Verlag, 2010, pp 360-374.
- 32 Garbe C, Buttner P, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al.: Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995;75:2484-2491.
- 33 Breslow A: Tumor thickness, level of invasion and node dissection in stage I cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1975;182:572-575.
- 34 Eigentler TK, Hodge J, Schadendorf D, Garbe C: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 3.3, 2020, AWMF Registernummer: 032/024OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/> (abgerufen am: 27.04.2021)
- 35 Sobin LH, K. GM, C. W: *Tumore der Haut. TNM Classification of Malignant Tumours* (UICC International Union Against Cancer) 2009
- 36 Whited JD, Grichnik JM: The rational clinical examination. Does this patient have a mole or a melanoma? *JAMA* 1998;279:696-701.
- 37 Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A, Cabo H, Di Stephani A, Grichnik J, Halpern A, Hofman-Wellenhof R, Johr R, Kittler H, Kopf A, Kreusch J, Langford D, Malvehy J, Marghoob A, Menzies S, Ozdemir F, Peris K, Piccolo D, Pizzichetta MA, Polsky D, Puig S, Rabinovitz H, Rubegni P, Saida T, Scalvenzi M, Seidenari S, Soyer HP, Tanaka M, Zalaudek I, Braun RP: Dermoscopy key points: Recommendations from the international dermoscopy society. *Dermatology* 2007;214:3-5.
- 38 Marghoob AA, Swindle LD, Moricz CZ, Sanchez Negron FA, Slue B, Halpern AC, Kopf AW: Instruments and new technologies for the in vivo diagnosis of melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:777-797; 798-779.
- 39 Stolz W, Braun-Falco O, P. B, Landthaler M, Burgdorf W, B. CA: *Color atlas of dermatoscopy*, ed 2nd Edition. Blackwell Verlag, 2001.
- 40 Tran KT, Wright NA, Cockerell CJ: Biopsy of the pigmented lesion--when and how. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:852-871.

- 41 Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M: Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2003;13:183-188.
- 42 Terhune MH, Swanson N, Johnson TM: Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. *Arch Dermatol* 1998;134:569-572.
- 43 Wang TS, Johnson TM, Cascade PN, Redman BG, Sondak VK, Schwartz JL: Evaluation of staging chest radiographs and serum lactate dehydrogenase for localized melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:399-405.
- 44 Buzaid AC, Sandler AB, Mani S, Curtis AM, Poo WJ, Bolognia JL, Ariyan S: Role of computed tomography in the staging of primary melanoma. *J Clin Oncol* 1993;11:638-643.
- 45 Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H, Schober O, Rummeny EJ: Whole-body mr imaging for detection of bone metastases in children and young adults: Comparison with skeletal scintigraphy and fdg pet. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:229-236.
- 46 Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, Essner R: The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: Impact on surgical decision making. *Clin Nucl Med* 2003;28:961-965.
- 47 Schoder H, Larson SM, Yeung HW: Pet/ct in oncology: Integration into clinical management of lymphoma, melanoma, and gastrointestinal malignancies. *J Nucl Med* 2004;45 Suppl 1:72S-81S.
- 48 Stahlecker J, Gauger A, Bosserhoff A, Büttner R, Ring J, Hein R: Mia as a reliable tumor marker in the serum of patients with malignant melanoma. *Anticancer Res* 2000;20:5041-5044.
- 49 Hein R, Bosserhoff A, Ring J: Tumormarker beim malignen Melanom. *Deutsches Ärzteblatt* 2006;103:943-948.
- 50 Acland K, Evans AV, Abrahams H, Healy CM, Roblin P, Calonje E, Orchard G, Higgins E, Sherwood R, Russell-Jones R: Serum s100 concentrations are not useful in predicting micrometastatic disease in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002;146:832-835.
- 51 Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
- 52 Cabanas RM: An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466.
- 53 Starz H: Sentinel-Lymphonodektomie; in Szeimes R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (eds): *Tumoren der Haut*, Thieme Verlag, 2010, pp 345-359.

- 54 Vogt H, Wengenmair H, Kopp J, Dorn R, Gröber S, Heidenreich P: Der Sentinel-Lymphknoten (sln): Prä- und intraoperative nuklearmedizinische diagnostik. Thieme, 1999.
- 55 Quarto G, Sivero L, Benassai G, Bucci L, Desiato V, Perrotta S, Massa S: Is 1 mm thickness Breslow the correct cut-off for sentinel node biopsy in melanoma? Report of six cases of metastasis by thin melanoma. *Annali Italiani di Chirurgia* 2013;83:575-578.
- 56 Kunte C, Geimer T, Baumert J, Konz B, Volkenandt M, Flaig M, Ruzicka T, Berking C, Schmid-Wendtner MH: Prognostic factors associated with sentinel lymph node positivity and effect of sentinel status on survival: An analysis of 1049 patients with cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2010;20:330-337.
- 57 McMasters KM, Wong SL, Edwards MJ, Ross MI, Chao C, Noyes RD, Viar V, Cerrito PB, Reintgen DS: Factors that predict the presence of sentinel lymph node metastasis in patients with melanoma. *Surgery* 2001;130:151-156.
- 58 Taylor RC, Patel A, Panageas KS, Busam KJ, Brady MS: Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25:869-875.
- 59 Testori A, De Salvo GL, Montesco MC, Trifiro G, Mocellin S, Landi G, Macripo G, Carcoforo P, Ricotti G, Giudice G, Picciotto F, Donner D, Di Filippo F, Soteldo J, Casara D, Schiavon M, Vecchiato A, Pasquali S, Baldini F, Mazzarol G, Rossi CR: Clinical considerations on sentinel node biopsy in melanoma from an Italian multicentric study on 1,313 patients (solism-imi). *Ann Surg Oncol* 2009;16:2018-2027.
- 60 Paek SC, Griffith KA, Johnson TM, Sondak VK, Wong SL, Chang AE, Cimmino VM, Lowe L, Bradford CR, Rees RS, Sabel MS: The impact of factors beyond breslow depth on predicting sentinel lymph node positivity in melanoma. *Cancer* 2007;109:100-108.
- 61 Kretschmer L, Starz H, Thoms KM, Satzger I, Volker B, Jung K, Mitteldorf C, Bader C, Siedlecki K, Kapp A, Bertsch HP, Gutzmer R: Age as a key factor influencing metastasizing patterns and disease-specific survival after sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. *Int J Cancer* 2010;129:1435-1442.
- 62 Sinnamon AJ, Neuwirth MG, Yalamanchi P, Gimotty P, Elder DE, Xu X, Kelz RR, Roses RE, Chu EY, Ming ME, Fraker DL, Karakousis GC: Association between patient age and lymph node positivity in thin melanoma. *JAMA Dermatol* 2017;153:866-873.
- 63 Hauschild A, Rosien F, Lischner S: Surgical standards in the primary care of melanoma patients. *Onkologie* 2003;26:218-222.
- 64 Rink T, Heuser T, Fitz H, Schroth HJ, Weller E, Zippel HH: Lymphoscintigraphic sentinel node imaging and gamma probe detection in breast cancer with tc-99m nanocolloidal albumin: Results of an optimized protocol. *Clin Nucl Med* 2001;26:293-298.

- 65 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W, Volkenandt M, Reinhold U, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R, Hauschild A: Short german guidelines: Malignant melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6 Suppl 1:S9-S14.
- 66 Dengel L, Turza K, Noland MM, Patterson JW, Slingluff CL, Jr.: Skin mapping with punch biopsies for defining margins in melanoma: When you don't know how far to go. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3028-3035.
- 67 Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA: Elective lymph node dissection in patients with melanoma: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2002;137:458-461.
- 68 Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, Sunderkotter C, Kaatz M, Schulte KW, Lehmann P, Vogt T, Ulrich J, Herbst R, Gehring W, Simon JC, Keim U, Martus P, Garbe C: Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (decog-slt): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:757-767.
- 69 Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D, Garzoli E, Jungius KP, Seifert B, Dummer R, Steinert H: Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2004;150:677-686.
- 70 Bafounta ML, Beauchet A, Chagnon S, Saiag P: Ultrasonography or palpation for detection of melanoma nodal invasion: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 2004;5:673-680.
- 71 van der Ploeg AP, van Akkooi AC, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, Newton-Bishop JA, Cook M, van der Ploeg IM, Nieweg OE, van den Hout MF, van Leeuwen PA, Voit CA, Cataldo F, Testori A, Robert C, Hoekstra HJ, Verhoef C, Spatz A, Eggermont AM: Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma is accurately defined by the combined rotterdam tumor load and dewar topography criteria. *J Clin Oncol* 2011;29:2206-2214.
- 72 Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W: Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000;89:1983-1991.
- 73 Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur GA: Improved survival with vemurafenib in melanoma with braf v600e mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
- 74 Eggermont AM, Spatz A, Robert C: Cutaneous melanoma. *Lancet* 2013;816-827.
- 75 Najem A, Krayem M, Perdrix A, Kerger J, Awada A, Journe F, Ghanem G: New drug combination strategies in melanoma: Current status and future directions. *Anticancer Res* 2017;37:5941-5953.

- 76 Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Jr., Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD: Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-2526.
- 77 Hassel J, Enk A: Immuntherapie des malignen melanomes. *ONKOLOGIE heute* 2013;04/2013:18-20.
- 78 Aris M, Mordoh J, Barrio MM: Immunomodulatory monoclonal antibodies in combined immunotherapy trials for cutaneous melanoma. *Frontiers in immunology*;8:1024.
- 79 Utikal J, Schadendorf D: Medikamentöse Therapie (palliativ); in Szeimes R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (eds): *Tumoren der Haut*, Thieme Verlag, 2010, pp 381-386.
- 80 Hauschild A, Kähler KC, Volkenandt M: Adjuvante Therapie des Melanoms; in Szeimes RH, A.; Garbe, C.; Kaufmann, R.; Landthaler, M.; (ed): *Tumoren der Haut*, Thieme Verlag, 2010, pp 375-380.
- 81 Pschyrembel W: *Klinisches Wörterbuch*. 2001.
- 82 Algazi AP, Soon CW, Daud AI: Treatment of cutaneous melanoma: Current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res* 2010;2:197-211.
- 83 Berk LB: Radiation therapy as primary and adjuvant treatment for local and regional melanoma. *Cancer Control* 2008;15:233-238.
- 84 Weide B, Derhovanessian E, Pflugfelder A, Eigentler TK, Radny P, Zelba H, Pfohler C, Pawelec G, Garbe C: High response rate after intratumoral treatment with interleukin-2: Results from a phase 2 study in 51 patients with metastasized melanoma. *Cancer* 2010;116:4139-4146.
- 85 Pföhler C, Tilgen W: Second-line-Therapie des metastasierten Melanoms; in Szeimes R, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (eds): *Tumoren der Haut*, Thieme Verlag, 2010, pp 387-393.
- 86 Moller MG, Salwa S, Soden DM, O'Sullivan GC: Electrochemotherapy as an adjunct or alternative to other treatments for unresectable or in-transit melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:1611-1630.
- 87 Forschner A, Eigentler TK, Pflugfelder A, Leiter U, Weide B, Held L, Meier F, Garbe C: Melanoma staging: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:275-280.
- 88 Soong SJ, Ding S, Coit D, Balch CM, Gershenwald JE, Thompson JF, Gimotty P: Predicting survival outcome of localized melanoma: An electronic prediction tool based on the AJCC melanoma database. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17:2006-2014.

- 89 Carlson GW, Murray DR, Lyles RH, Staley CA, Hestley A, Cohen C: The amount of metastatic melanoma in a sentinel lymph node: Does it have prognostic significance? *Ann Surg Oncol* 2003;10:575-581.
- 90 Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, Hoekstra HJ, Karakousis CP, Puleo CA, Coventry BJ, Kashani-Sabet M, Smithers BM, Paul E, Kraybill WG, McKinnon JG, Wang HJ, Elashoff R, Faries MB: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014;370:599-609.
- 91 Crocetti E, Fancelli L, Manneschi G, Caldarella A, Pimpinelli N, Chiarugi A, Nardini P, Buzzoni C: Melanoma survival: Sex does matter, but we do not know how. *Eur J Cancer Prev* 2015;25:404-409.
- 92 Starker A, Bertz J, Saß A: Inanspruchnahme Krebsfrüherkennungsuntersuchungen des Robert-Koch-Institutes. *Bundesgesundheitsblatt, Springer Verlag* 2010;56:858-867.
- 93 Heppt MV, Reinholz M, Tietze JK, Kerl K, French LE, Berking C, Kamarashev J: Clinicopathologic features of primary cutaneous melanoma: A single centre analysis of a swiss regional population. *Eur J Dermatol* 2015;25:127-132.
- 94 Voinea S, Blidaru A, Panaitescu E, Sandru A: Impact of gender and primary tumor location on outcome of patients with cutaneous melanoma. *J Med Life* 2016;9:444-448.
- 95 Mitkov M, Joseph R, Copland J, 3rd: Steroid hormone influence on melanomagenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2015;417:94-102.
- 96 Marzagalli M, Montagnani Marelli M, Casati L, Fontana F, Moretti RM, Limonta P: Estrogen receptor beta in melanoma: From molecular insights to potential clinical utility. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:140. eCollection 2016.
- 97 Ribeiro MP, Santos AE, Custodio JB: Rethinking tamoxifen in the management of melanoma: New answers for an old question. *Eur J Pharmacol* 2015;764:372-378.
- 98 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Coit DG, Atkins MB, Ding S, Cochran AJ, Eggermont AM, Flaherty KT, Gimotty PA, Johnson TM, Kirkwood JM, Leong SP, McMasters KM, Mihm MC, Jr., Morton DL, Ross MI, Sondak VK: Age as a prognostic factor in patients with localized melanoma and regional metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3961-3968.
- 99 Balch CM, Thompson JF, Gershenwald JE, Soong SJ, Ding S, McMasters KM, Coit DG, Eggermont AM, Gimotty PA, Johnson TM, Kirkwood JM, Leong SP, Ross MI, Byrd DR, Cochran AJ, Mihm MC, Jr., Morton DL, Atkins MB, Flaherty KT, Sondak VK: Age as a predictor of sentinel node metastasis among patients with localized melanoma: An inverse correlation of melanoma mortality and incidence of sentinel node metastasis among young and old patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1075-1081.
- 100 Nagarajan P, Curry JL, Ning J, Piao J, Torres Cabala CA, Aung PP, Ivan D, Ross MI, Levenback CF, Frumovitz M, Gershenwald JE, Davies MA, Malpica A, Prieto V, Tetzlaff MT: Tumor thickness and mitotic rate robustly predict melanoma-

specific survival in patients with primary vulvar melanoma: A retrospective review of 100 cases. *Clinical Cancer Research* 2016;23:2093-2104.

101 Sahin S, Rao B, Kopf AW, Lee E, Rigel DS, Nossa R, Rahman IJ, Wortzel H, Marghoob AA, Bart RS: Predicting ten-year survival of patients with primary cutaneous melanoma: Corroboration of a prognostic model. *Cancer* 1997;80:1426-1431.

102 Manganoni AM, Pizzatti L, Pavoni L, Consoli F, Damiani E, Manca G, Gualdi G, Calzavara-Pinton P: Melanoma in the elderly. *G Ital Dermatol Venereol* 2017;152:203-207.

103 Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, Urist M, McMasters KM, Ross MI, Kirkwood JM, Atkins MB, Thompson JA, Coit DG, Byrd D, Desmond R, Zhang Y, Liu PY, Lyman GH, Morabito A: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the american joint committee on cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.

104 Bello DM, Han G, Jackson L, Bulloch K, Ariyan S, Narayan D, Rothberg BG, Han D: The prognostic significance of sentinel lymph node status for patients with thick melanoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:938-945.

105 Schultz S, Kane M, Roush R, Miller V, Berd D, Goldman L, Mastrangelo M: Time to recurrence varies inversely with thickness in clinical stage I cutaneous melanoma. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:393-397.

106 Rajabi P, Neshat A, Mokhtari M, Rajabi MA, Eftekhari M, Tavakoli P: The role of VEGF in melanoma progression. *J Res Med Sci* 2013;17:534-539.

107 Tas F, Duranyildiz D, Oguz H, Camlica H, Yasasever V, Topuz E: Circulating levels of vascular endothelial growth factor (vegf), matrix metalloproteinase-3 (mmp-3), and bcl-2 in malignant melanoma. *Med Oncol* 2008;25:431-436.

108 Ugurel S, Rappl G, Tilgen W, Reinhold U: Increased serum concentration of angiogenic factors in malignant melanoma patients correlates with tumor progression and survival. *J Clin Oncol* 2001;19:577-583.

109 Gallego E, Vicioso L, Alvarez M, Hierro I, Perez-Villa L, Blanes A, Matilla A: Stromal expression of vascular endothelial growth factor c is relevant to predict sentinel lymph node status in melanomas. *Virchows Arch* 2011;458:621-630.

110 Hosseini H, Obradovic MM, Hoffmann M, Harper KL, Sosa MS, Werner-Klein M, Nanduri LK, Werno C, Ehrl C, Maneck M, Patwary N, Haunschild G, Guzvic M, Reimelt C, Grauvogl M, Eichner N, Weber F, Hartkopf AD, Taran FA, Brucker SY, Fehm T, Rack B, Buchholz S, Spang R, Meister G, Aguirre-Ghiso JA, Klein CA: Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. *Nature* 2016. 540: 552-558;

111 Werner-Klein M, Scheitler S, Hoffmann M, Hodak I, Dietz K, Lehnert P, Naimer V, Polzer B, Treitschke S, Werno C, Markiewicz A, Weidele K, Czyz Z, Hohenleutner U, Hafner C, Haferkamp S, Berneburg M, Rummele P, Ulmer A, Klein CA: Genetic alterations driving metastatic colony formation are acquired outside of the primary tumour in melanoma. *Nature Communications* 2018;9:595.

- 112 Bertolli E, de Macedo MP, Pinto CA, Damascena AS, Molina AS, Ueno PS, Duprat Neto JP: Evaluation of melanoma features and their relationship with nodal disease: The importance of the pathological report. *Tumori* 2015;101:501-505.
- 113 Akman T, Oztop I, Unek IT, Koca D, Unal OU, Salman T, Yavuzsen T, Yilmaz AU, Somali I, Demir N, Ellidokuz H: Long-term outcomes and prognostic factors of high-risk malignant melanoma patients after surgery and adjuvant high-dose interferon treatment: A single-center experience. *Chemotherapy* 2015;60:228-238.
- 114 Brecht IB, Garbe C, Gefeller O, Pfahlberg A, Bauer J, Eigentler TK, Offenmueller S, Schneider DT, Leiter U: 443 paediatric cases of malignant melanoma registered with the german central malignant melanoma registry between 1983 and 2011. *Eur J Cancer* 2015;51:861-868.
- 115 Büttner P, Garbe C, Bertz J, Burg G, d'Hoedt B, Drepper H, Guggenmoos-Holzmann I, Lechner W, Lippold A, Orfanos CE, et al.: Primary cutaneous melanoma. Optimized cutoff points of tumor thickness and importance of clark's level for prognostic classification. *Cancer* 1995;75:2499-2506.
- 116 Buzaid AC, Ross MI, Balch CM, Soong S, McCarthy WH, Tinoco L, Mansfield P, Lee JE, Bedikian A, Eton O, Plager C, Papadopoulos N, Legha SS, Benjamin RS: Critical analysis of the current american joint committee on cancer staging system for cutaneous melanoma and proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 1997;15:1039-1051.
- 117 Starz H, Siedlecki K, Balda BR: Sentinel lymphonodectomy and s-classification: A successful strategy for better prediction and improvement of outcome of melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:162S-168S.
- 118 Corrigan MA, Coffey JC, O'Sullivan MJ, Fogarty KM, Redmond HP: Sentinel lymph node biopsy: Is it possible to reduce false negative rates by excluding patients with nodular melanoma? *The Surgeon* 2006;4:153-157.
- 119 Garbe C, Keim U, Suciú S, Amaral T, Eigentler T Prognosis of Patients With Stage III Melanoma According to American Joint Committee on Cancer Version 8: A Reassessment on the Basis of 3 Independent Stage III Melanoma Cohorts. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2543-2551.

9. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Wilhelm Stolz und meiner Betreuerin Frau Dr. med. Brigitte Coras-Stepanek für das Thema und für ihre Hilfe beim Erstellen dieser Arbeit danken.

Mein größter Dank gilt meinem Vater Prof. Dr. Dr. h.c. Michael Landthaler, für seine stete Förderung meines beruflichen Werdegangs. Ohne sein beständiges Erinnern und Mahnen hätte sie außerdem wohl nie einen erfolgreichen Abschluss gefunden.

Herzlicher Dank gilt auch Herrn Florian Zeman aus dem Zentrum für klinische Studien des Universitätsklinikum Regensburg bei der Hilfe der statistischen Auswertung der Daten.

Ein großer Dank gilt meiner Frau Julia für ihre Geduld, ihre Hilfe und wertvollen Anregungen.

10. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Florian Michael Josef Landthaler
Geburtsdatum	07.06.1980 in München
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder

Schul Ausbildung

09/1986 – 06/1991	Grundschule Glonn
09/1991 – 06/1992	Gymnasium Grafing
09/1992 – 06/2000	Goethe Gymnasium Regensburg
06/2000	Abitur

Wehrersatzdienst

09/2000 – 01/2001	Klinik für HNO, Universitätsklinikum Regensburg
02/2001 – 08/2001	Klinik für Neurologie, Bezirksklinikum Regensburg

Studium

10/2001- 12/2008	Studium der Humanmedizin, Carl Gustav Carus Universität, Dresden
------------------	---

Praktische Erfahrung

Praktisches Jahr:

12/2007-02/2008	Innere Medizin im Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden
03/2008-06/2008	Chirurgie im Klinikum Dresden Friedrichstadt
07/2008-10/2008	HNO im Kantonsspital Sankt Gallen

Berufsausbildung

02/2009-02/2015	Assistenzarzt der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am „Städtisches Klinikum München GmbH“
25.09.2014	Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
04/2015-03/2016	Sicherstellungsassistent in HNO-Praxis Dres. Kainzinger/Groß, Fürstenfeldbruck
04/2016-08/2017	Sicherstellungsassistent in HNO-Praxis Dr. Mann, Unterhaching
09/2017-03/2019	Angestellter Facharzt in HNO-Praxis Dr. Voigt, Ebersberg
seit 04/2019	Teilhaber der HNO Praxisgemeinschaft Dr. med. V. Voigt und F. Landthaler in Ebersberg